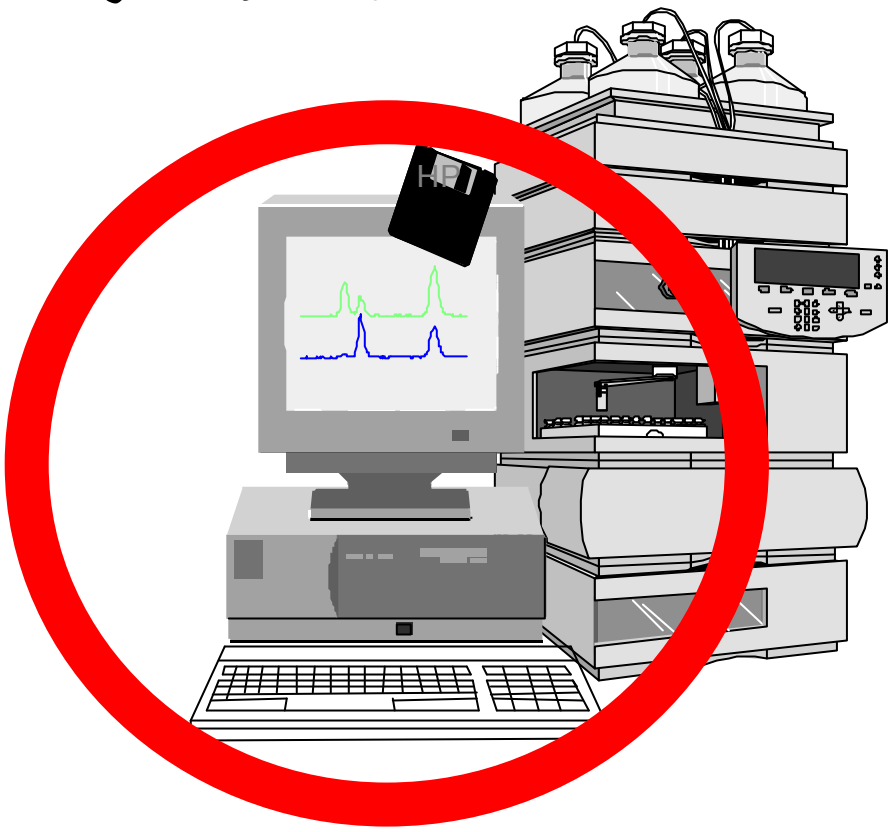
コンピュータ
バリデーション



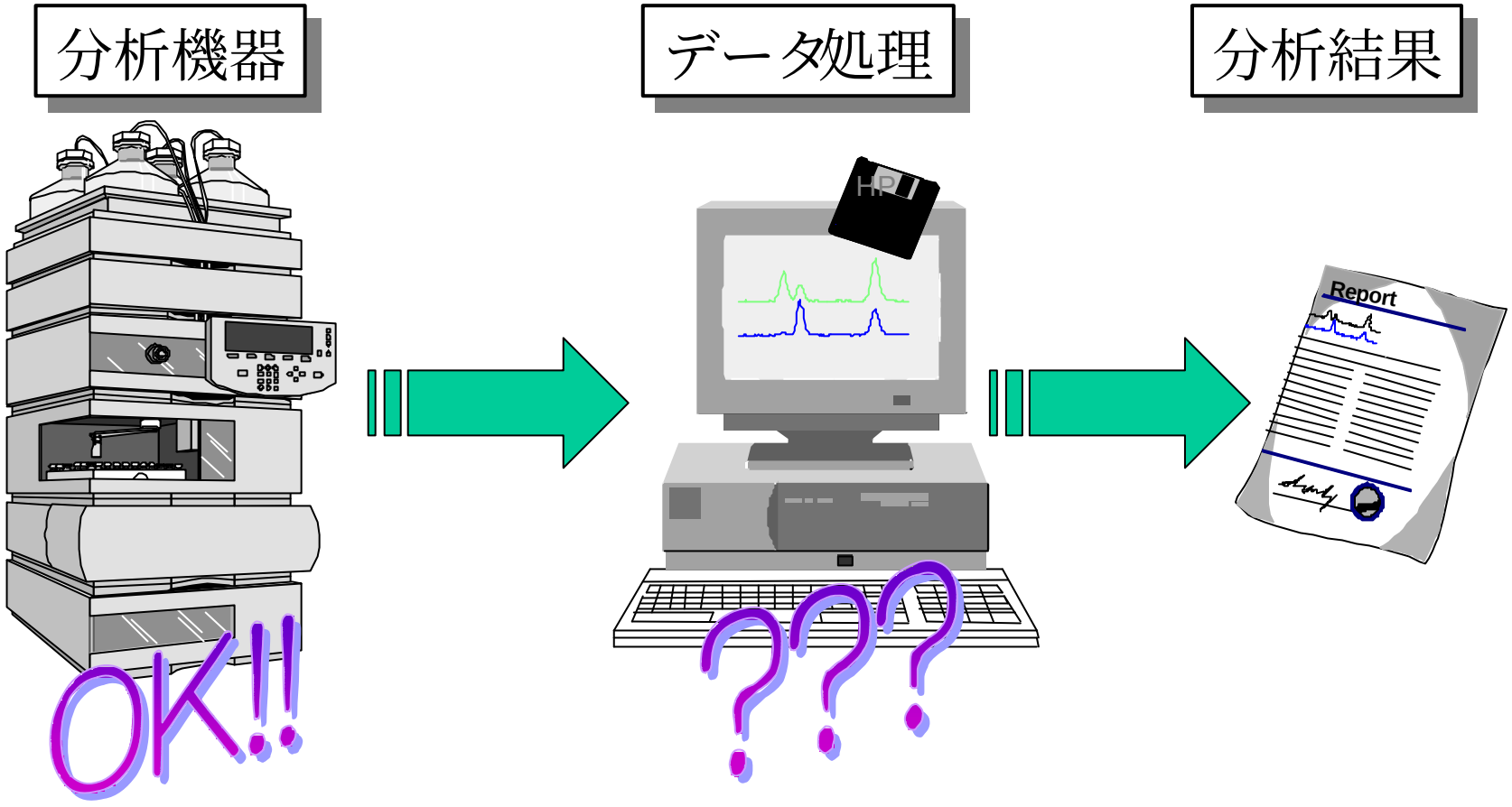
コンピュータバリデーション

なぜ必要?

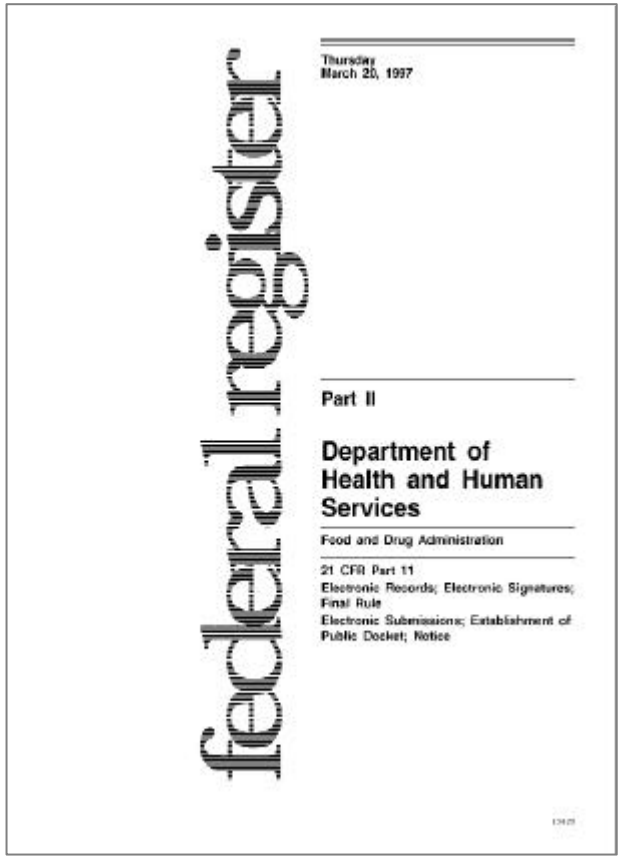
何をバリデーション?

どうやって?

なぜ必要か



21 CFR Part 11,
電子署名と電子記録

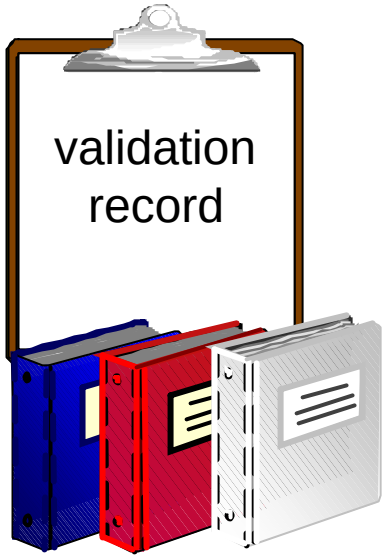


- **1991　ペーパーレスを目指す製薬業界からの依頼で検討を開始**
- **1992 規制案作成についての先行通知**
- **1994 原案の提示**
- **1994 - 1997 100以上の意見が寄せられる**
- **1997 公布 3月20日, 施行: 同年8月20日**
- **1999 FDAが業界トレーニングを実施**
- **1999 483 Observations and warning letters**

製薬業界は電子署名を望んだが,
出来上がったものは電子記録だった

http://www.fda.gov/cder/esig/index.htm

FDA 21 CFR Part 11: 電子記録と電子署名

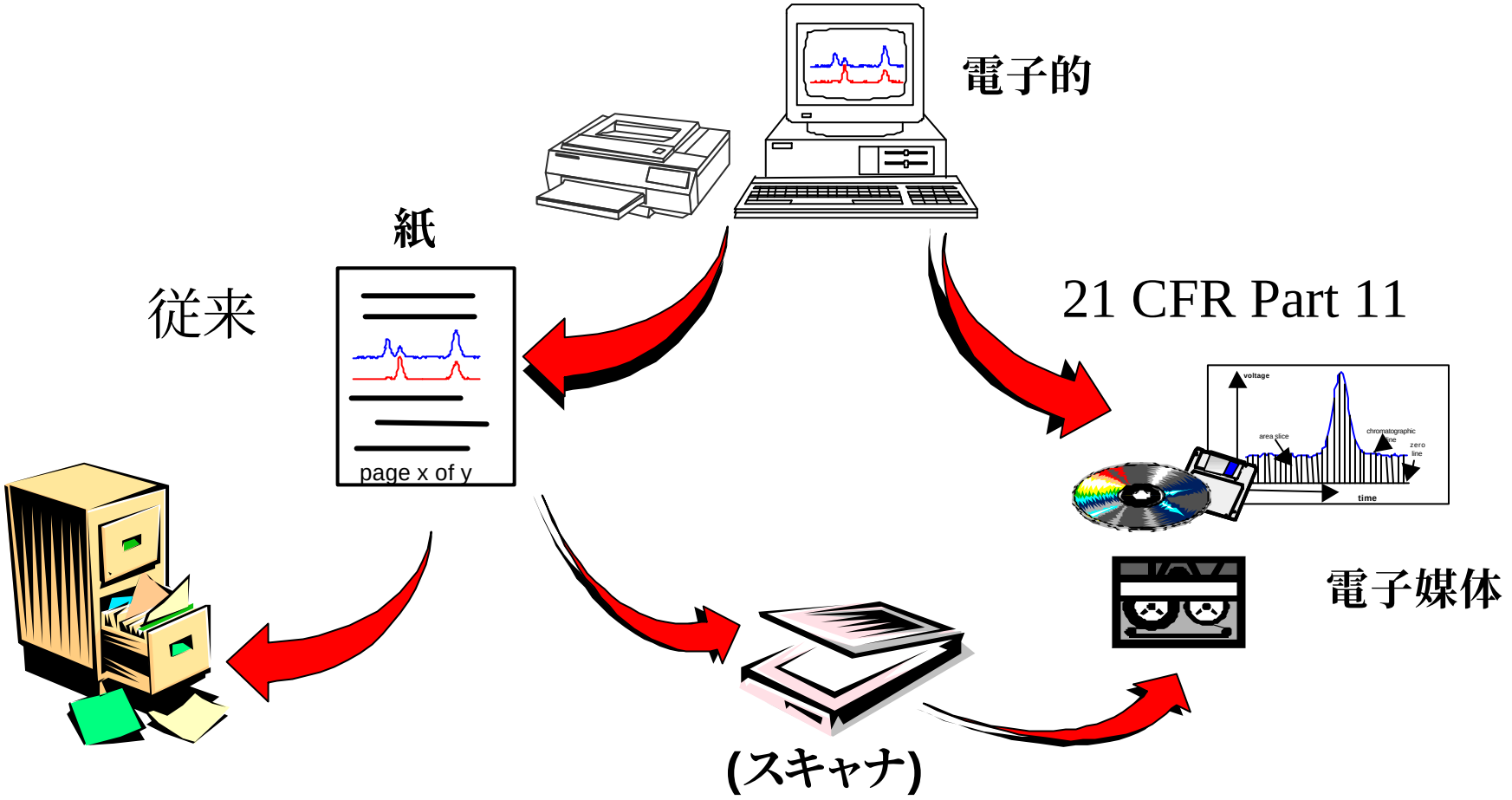


電子記録ならびに電子署名が，紙の記録および手書き署名と同等であると判断する条件が提示されている

21 CFR パート11の意図

- 最初の法令が施行された以降に開発された新しい技術の利用を可能とする.
- 紙の記録から電子文書管理に移行することを可能とする
- 記録に関する要求を強化する（例, GMP）
- 電子署名の使用は任意である
- 紙の記録も従来通り受け入れ可能

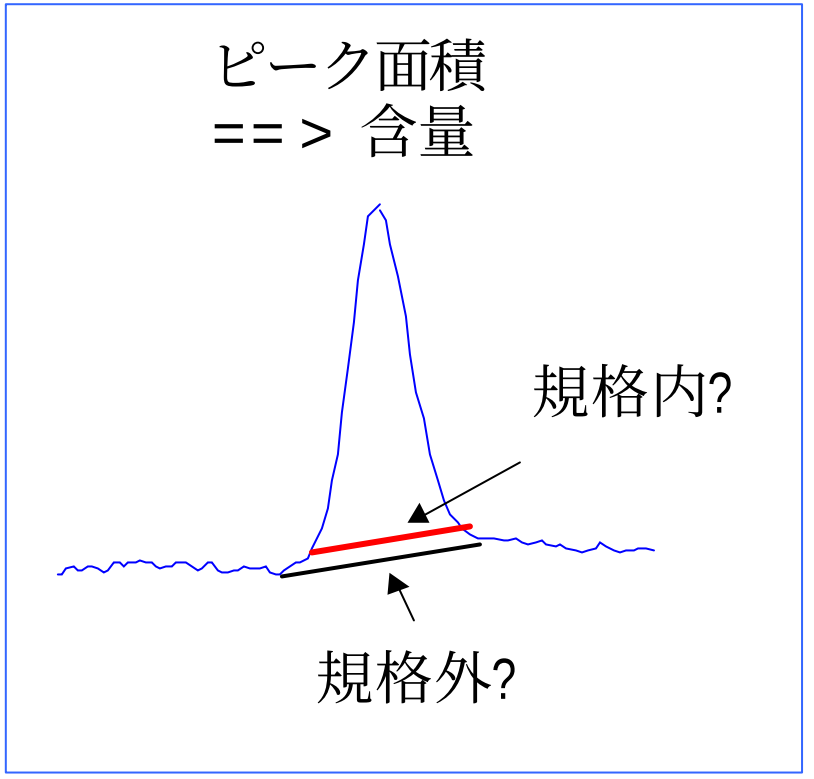
電子社会，電子政府



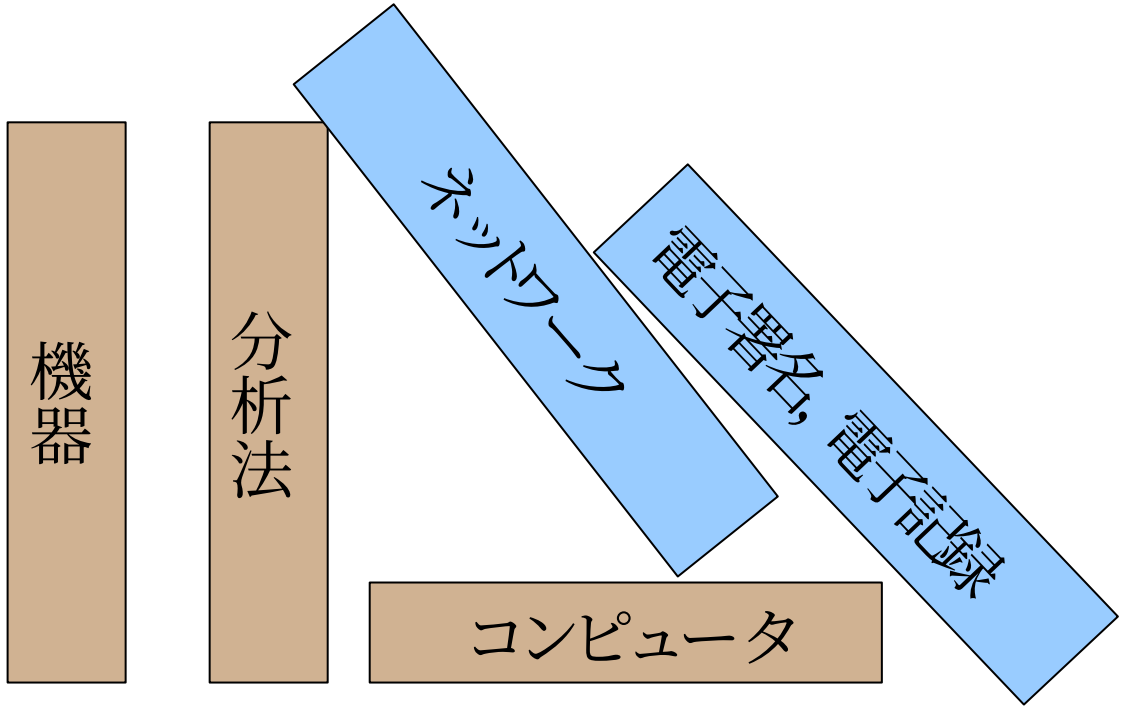
生データ=紙の記録?

- **FDAは，申請者がデータ解析に使用したのと同じ環境で再解析できることを望んでいる**

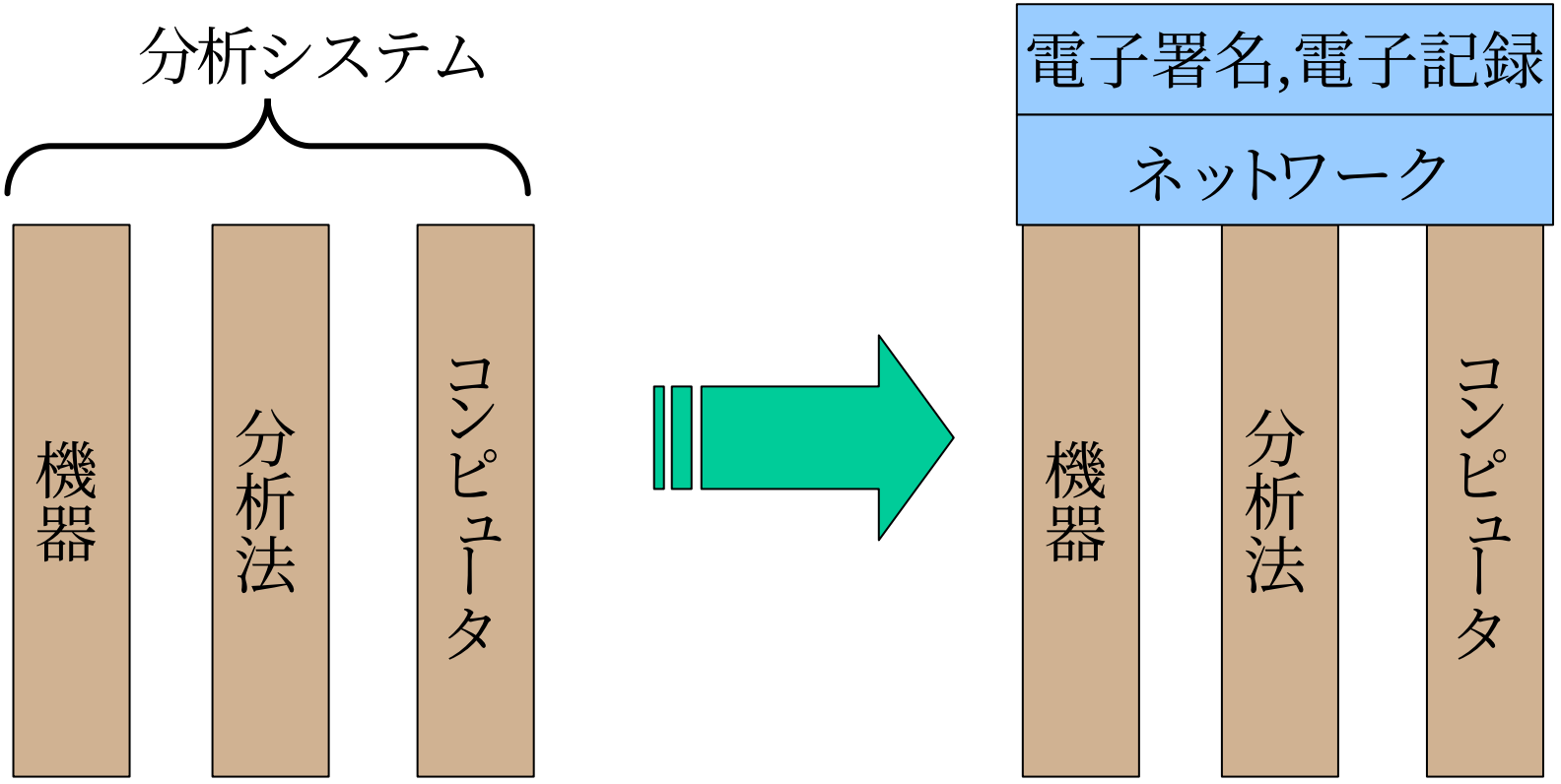
「あなたは，再計算が必要なときに，紙に印刷されたクロマトグラムを使いますか？　それともコンピュータを使いますか？　もし，あなたがコンピュータを使うのならば，私たちも（FDA）も同じ条件で仕事をする事を希望します」



始めにコンピュータバリデーション ありき



分析システムから
ネットワークシステムへ

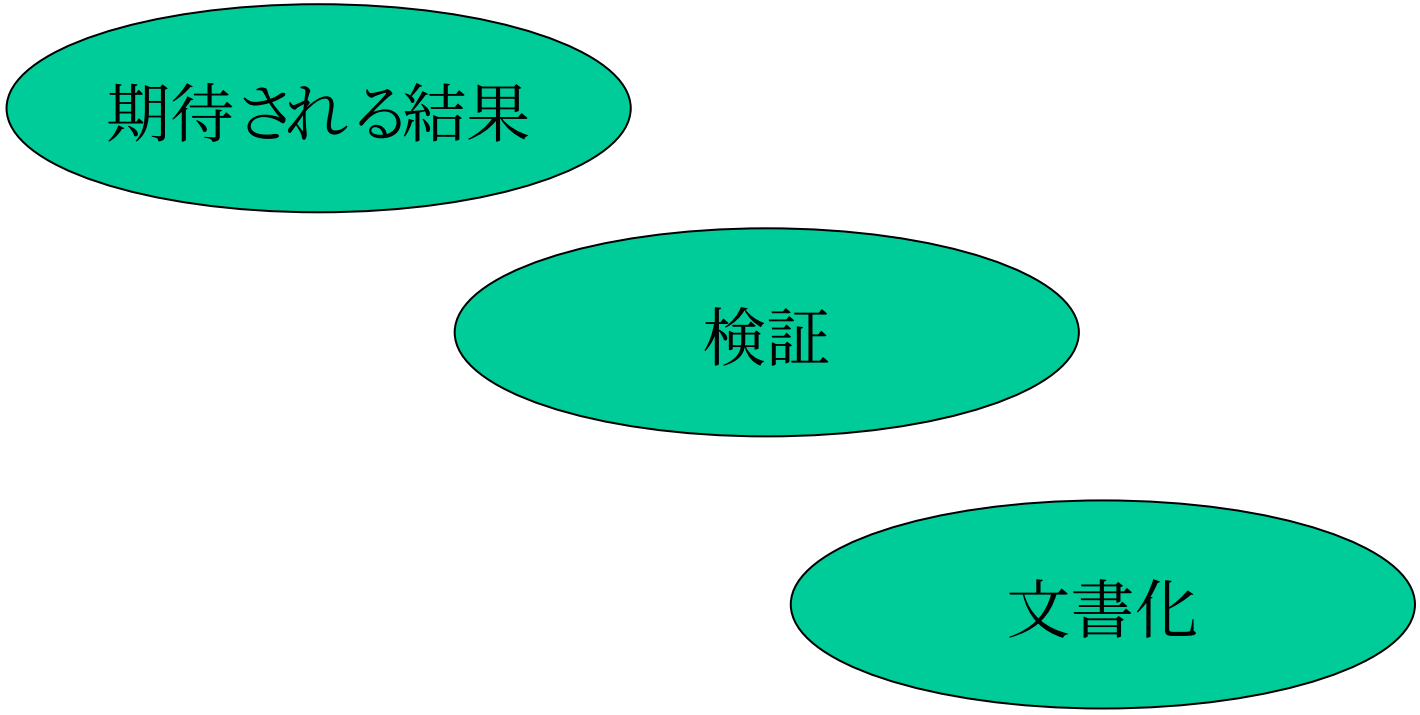


内容

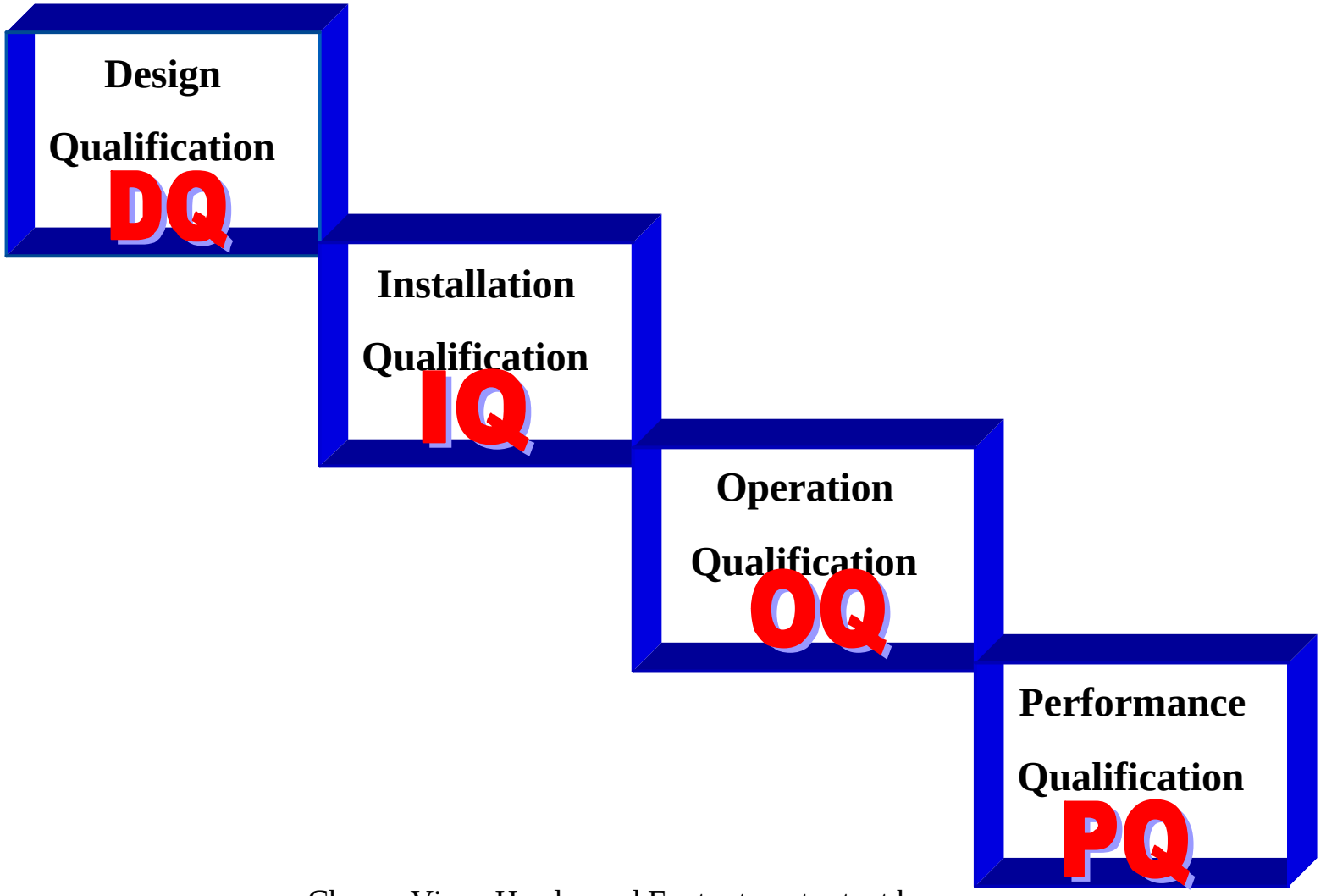
コンピュータバリデーションのソリューション，
何を? どうやって

- バリデーション
- 設計の適格性確認
- 据付時の適格性確認
- 稼動性能適格性確認
- 稼動時の適格性確認
- Agilent/YANのソリューション

バリデーション



バリデーションステップ



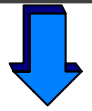
バリデーションステップ

設計の適格性確認(DQ)

要求仕様
機能仕様
性能仕様
メーカ選定基準

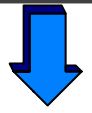
据付時の適格性確認(IQ)

注文書との照合
ハードウエアとソフトウエアの据付確認



稼動性能適格性確認(OQ)

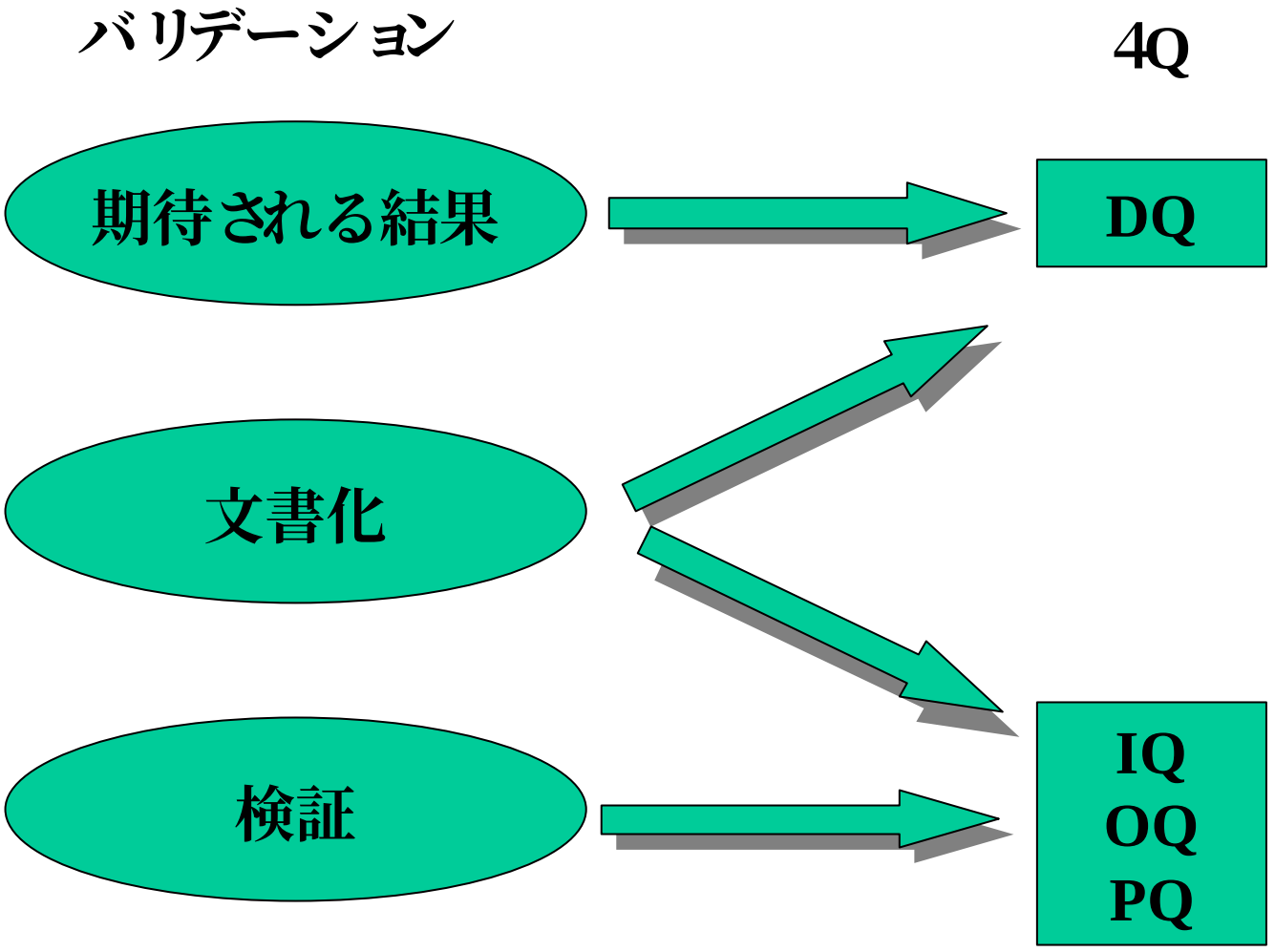
重要な機能ならびに性能の試験
セキュリティーの試験



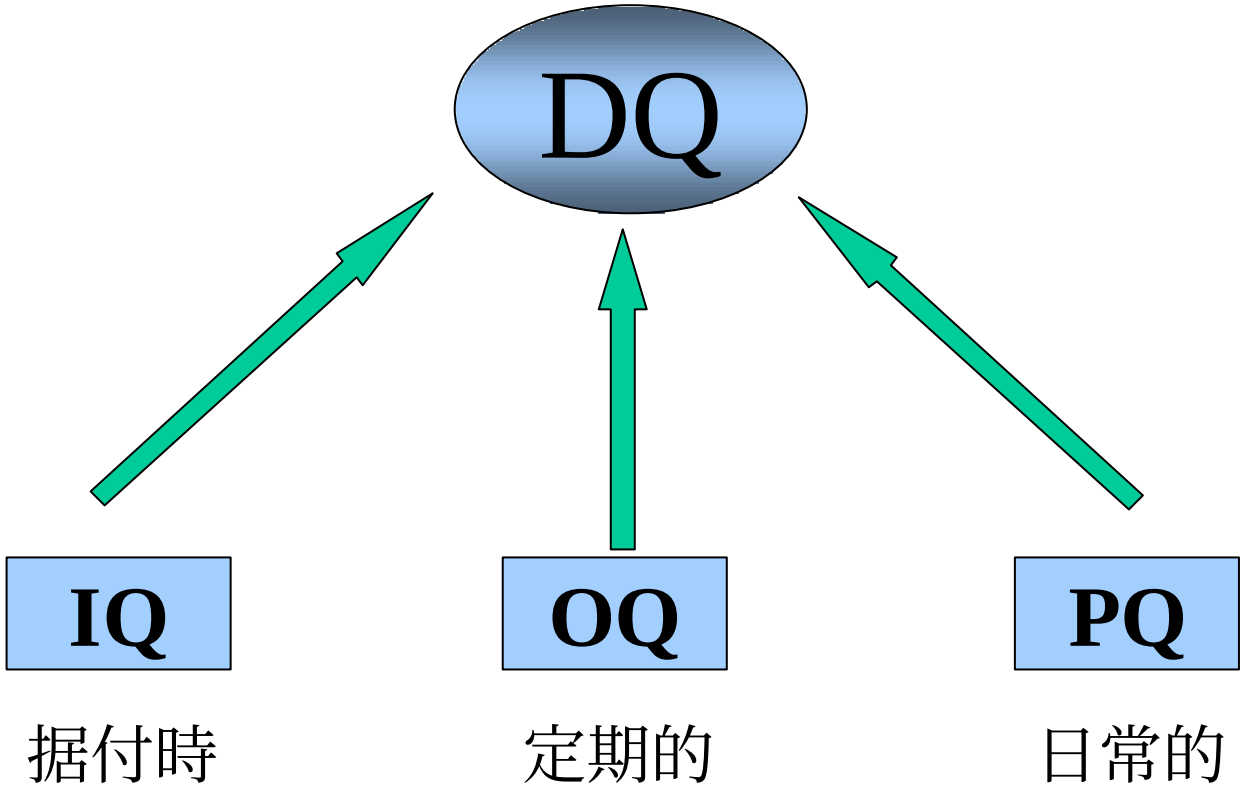
稼動時適格性確認(PQ)

分析目的毎の性能確認
保守
使用時の稼動性能確認

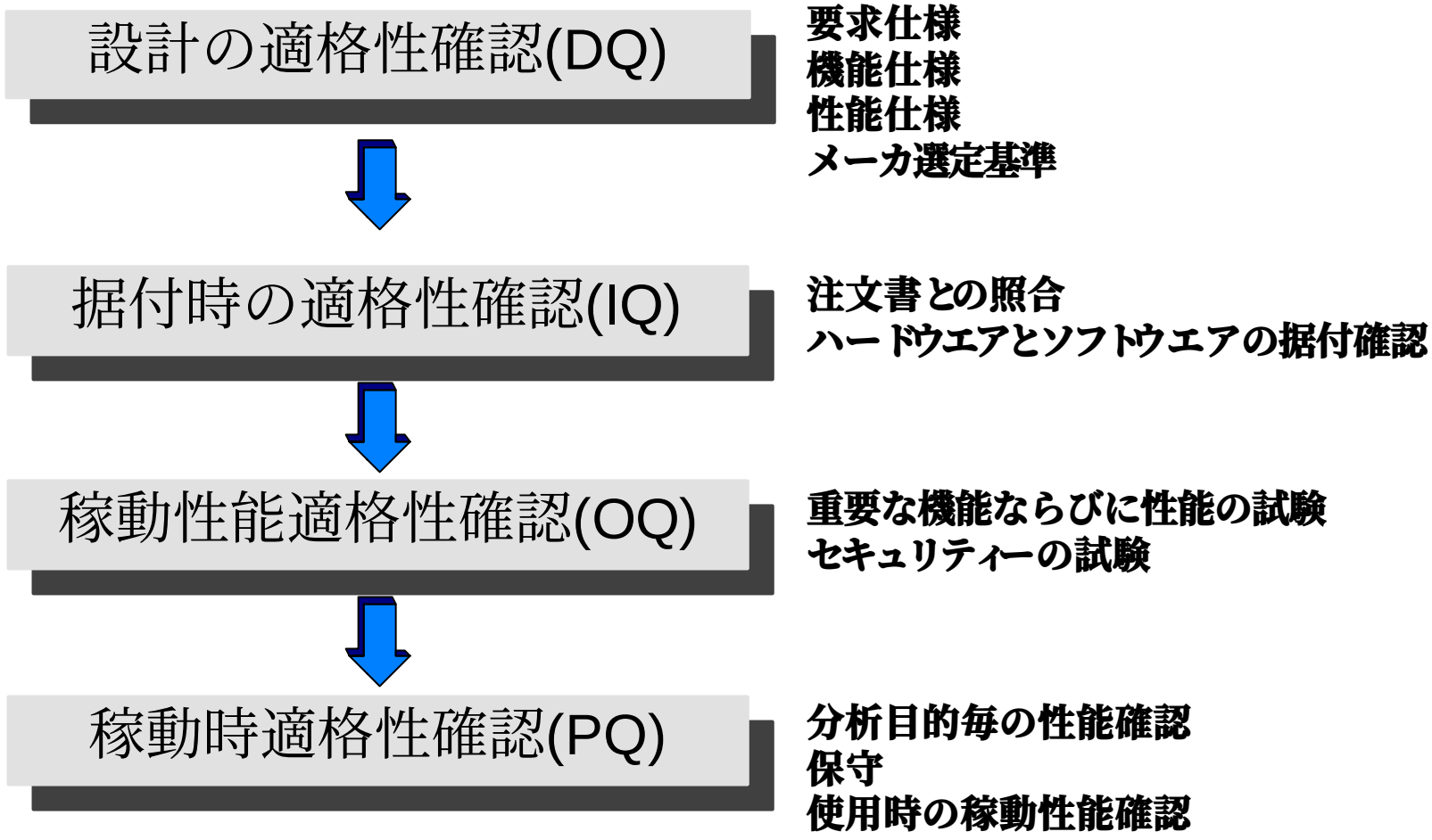
バリデーションと4Q



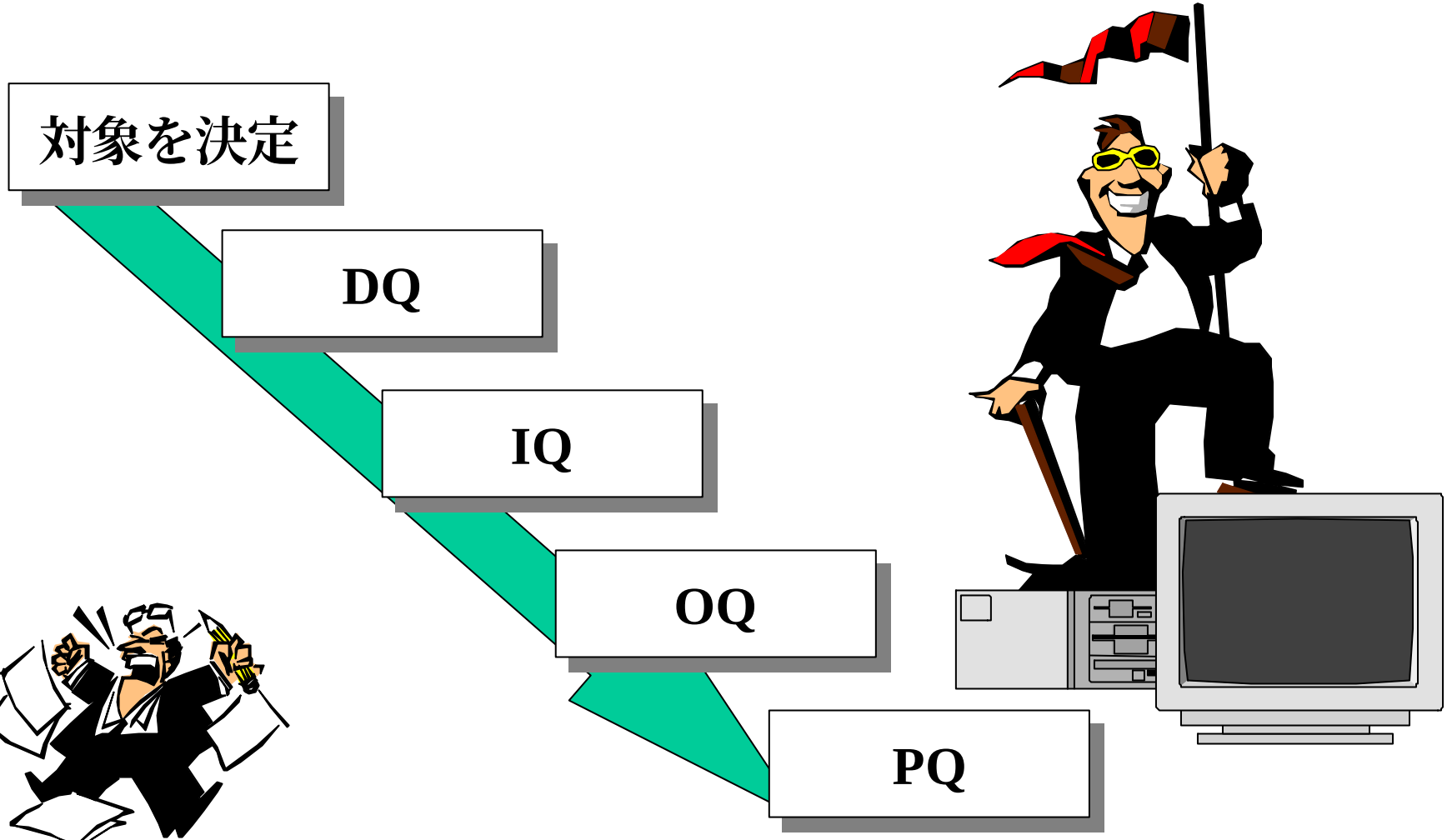
4Q



バリデーションステップ



コンピュータバリデーションは怖くない



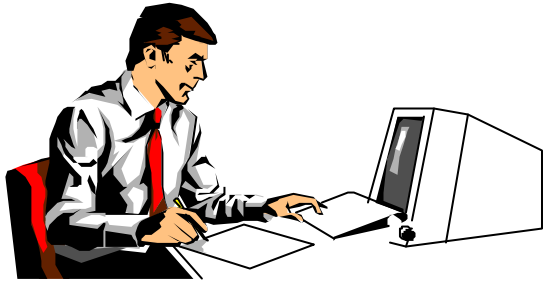
バリデーションの責任, ユーザーとメーカ

ユーザー

- **最終的な責任**
- **ソフトウエアがバリデーションされている事を確認する責任**

メーカ

- **ソフトウエアを品質基準に従って開発する責任**
- **ユーザーについで2番目の責任**



Responsibilities of Vendors/Users

- "It is the responsibility of the user to ensure that the software program has been validated"
- "It is acceptable for formal validation of software to be carried out by the supplier on behalf of the user, provided that the user undertakes a formal acceptance test"

OECD

OECD GLP Principles, Monograph 49

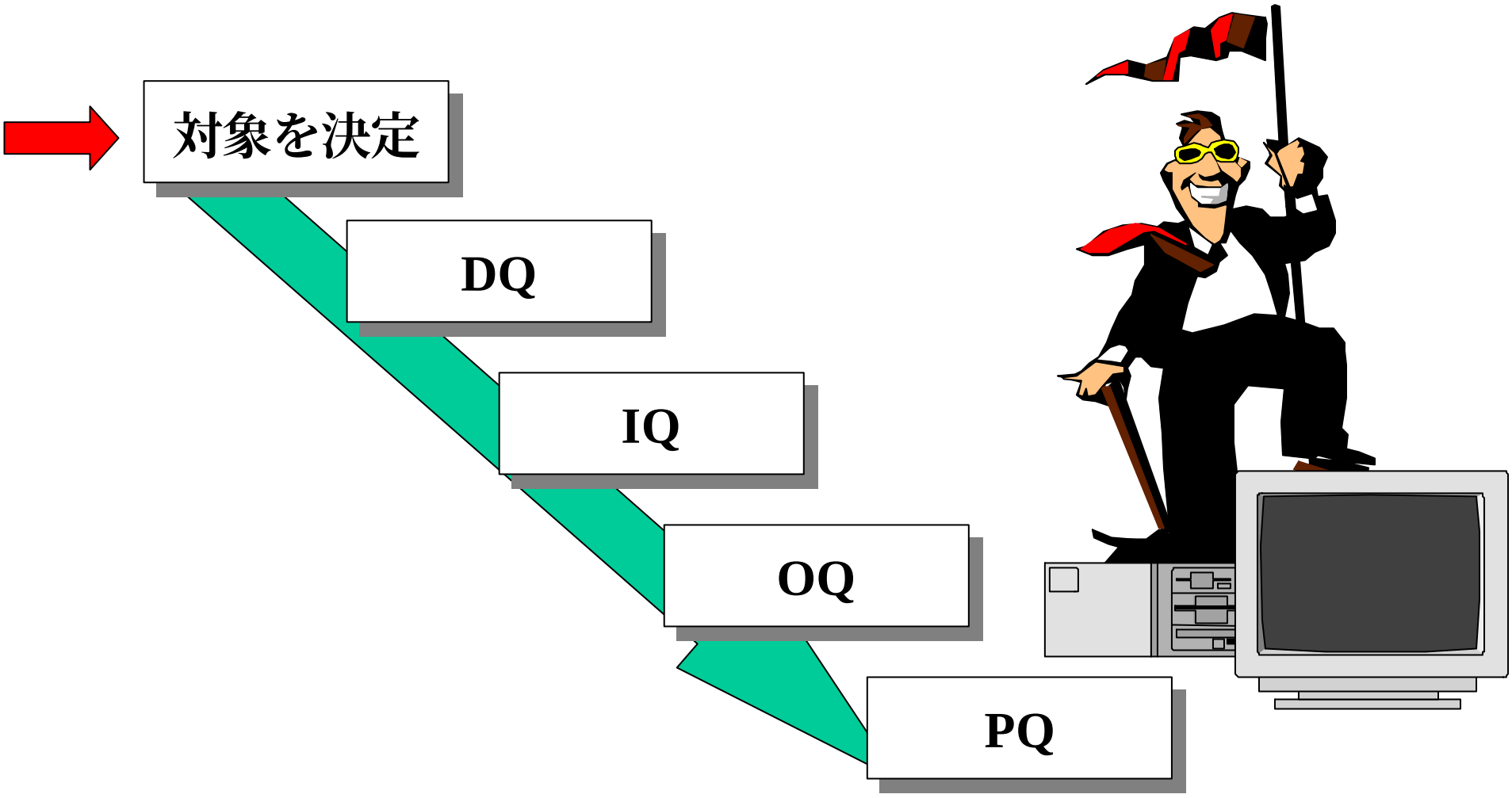
- "The responsibility for demonstrating that systems have been validated lies with the user"
- "Without prior written assurance from the vendor, the laboratory should not automatically assume that the vendor supplied software has been properly validated"

FDA

Tetzlaff, FDA Inspector, Pharm.Technol., May 1992, 71/82

OECD=Organization of Economic Cooperation and Development
FDA = Food and Drug Administration

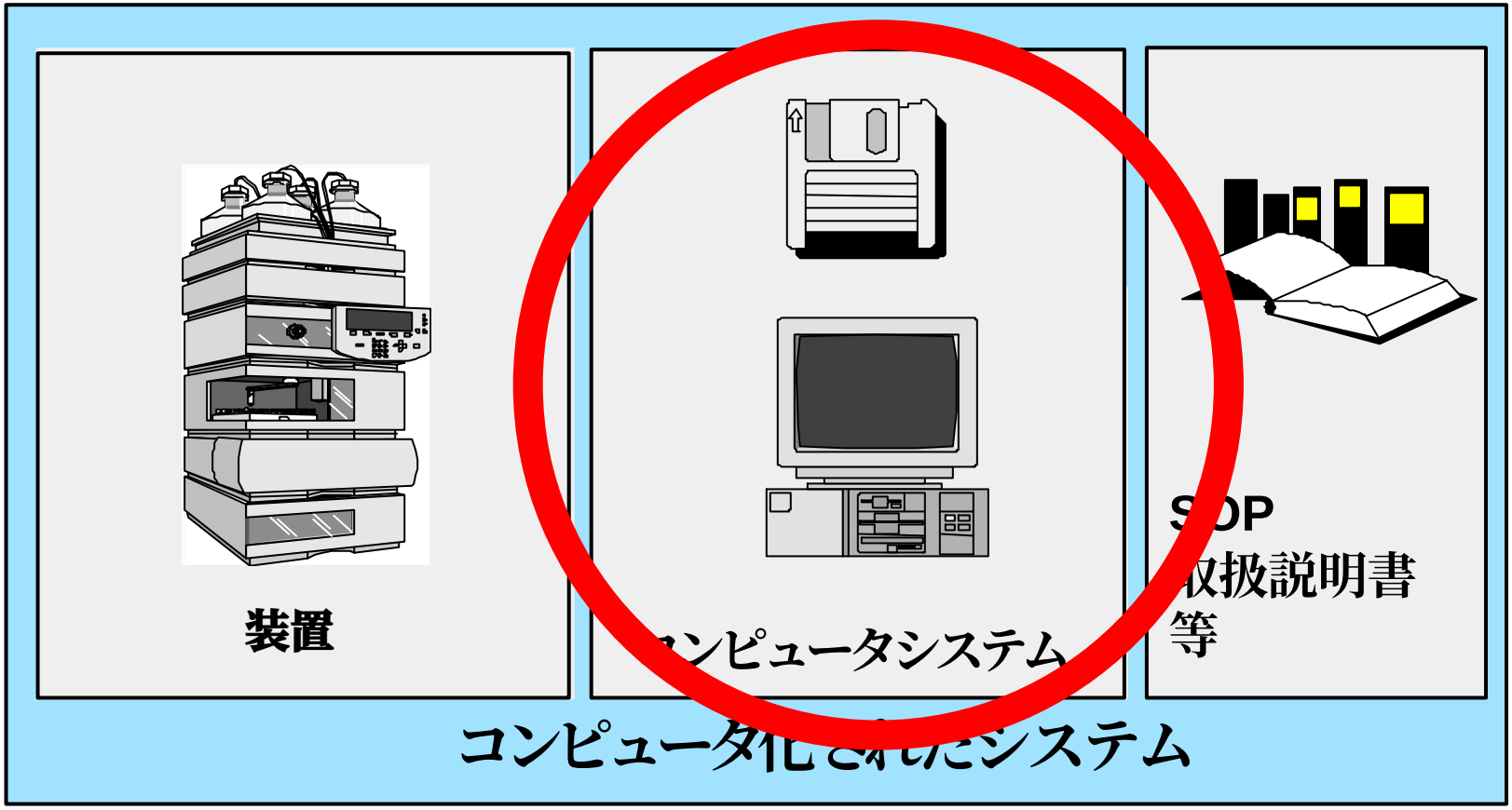
Let’s Start!　さあ，はじめよう



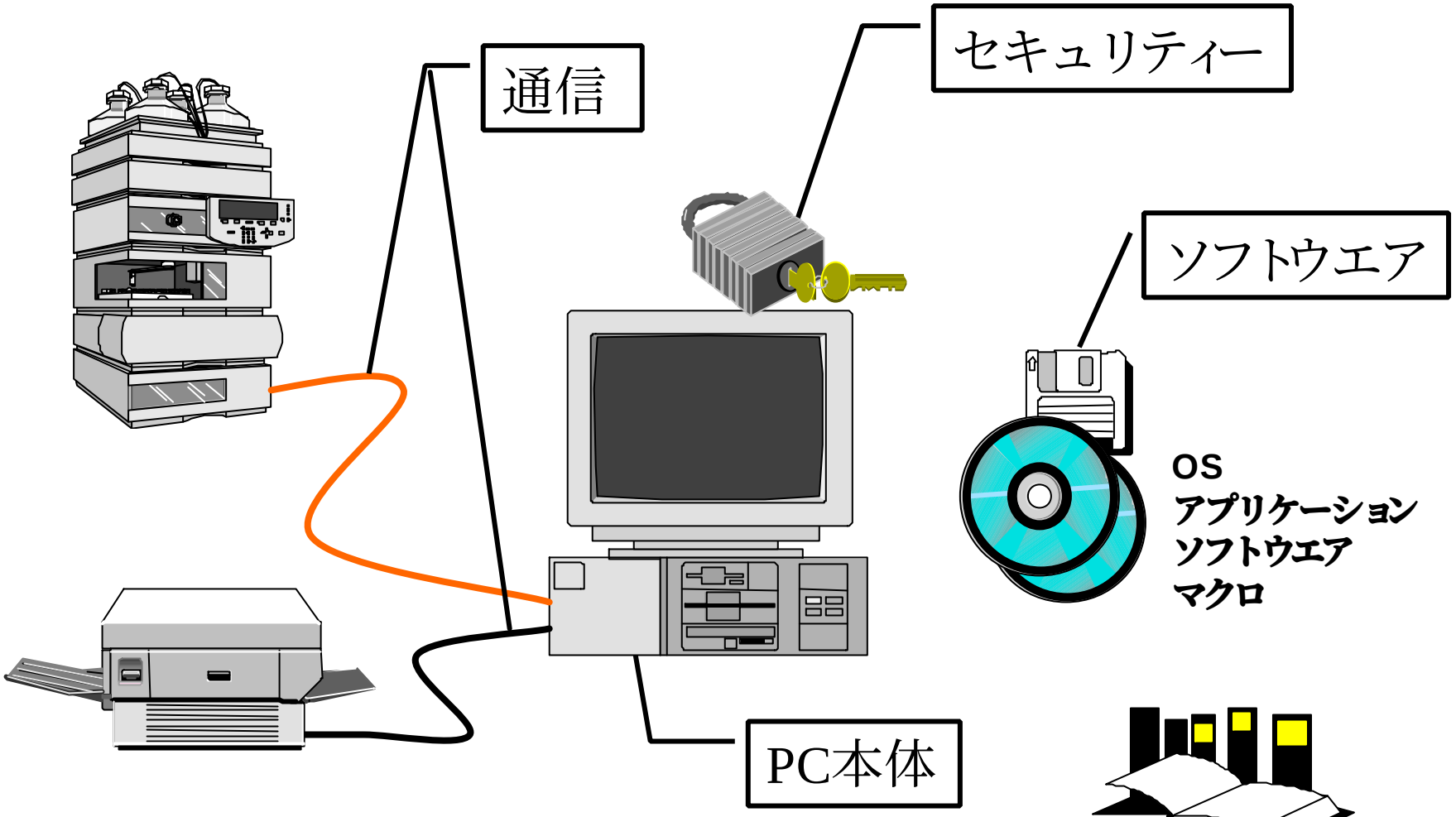
対象を決定

コンピュータ
バリデーション

コンピュータシステム? 定義

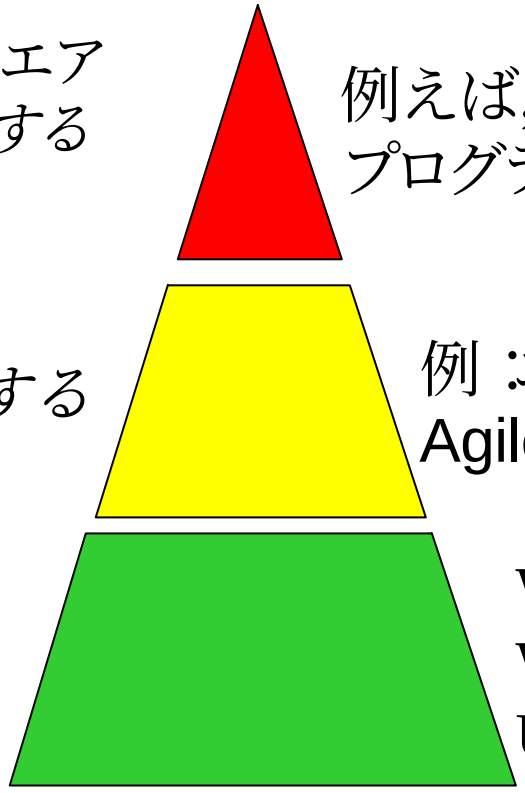


バリデーションの対象



ソフトウエア 種類

- ユーザーが作成したソフトウエア *(ソフトウエアをカスタマイズするため)*
- **一般的なソフトウエア** *一般的にユーザーが使用するソフトウエア*
- オペレーティングシステム



例えば, 各種マクロ プログラム

例 :エクセル
Agilentケミステーション

Windows NT
Windows 95
Unix

ソフトウェア :ライフサイクルの範囲

ユーザー

提案

計画

設計

プグラミン/テスト

システム統合/テスト

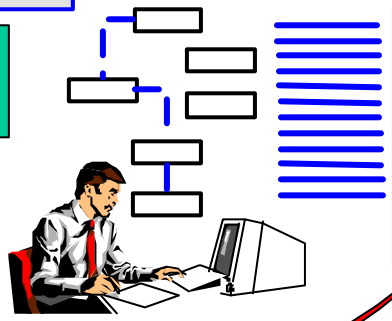
承認/出荷

据付

運用/保守

Certified by ISO 9001 and ITQS/ TickIT

開発者



市販されているソフトウエアのバリデーションは開発者のバリデーションとは異なる.

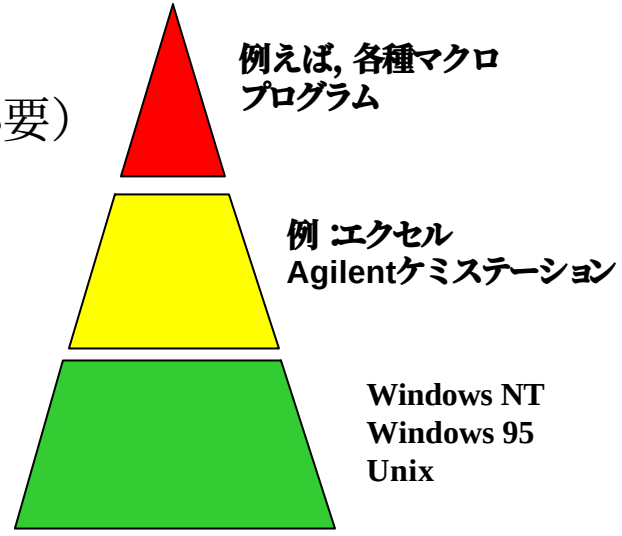
ユーザー

ソフトウェアバリデーションの程度

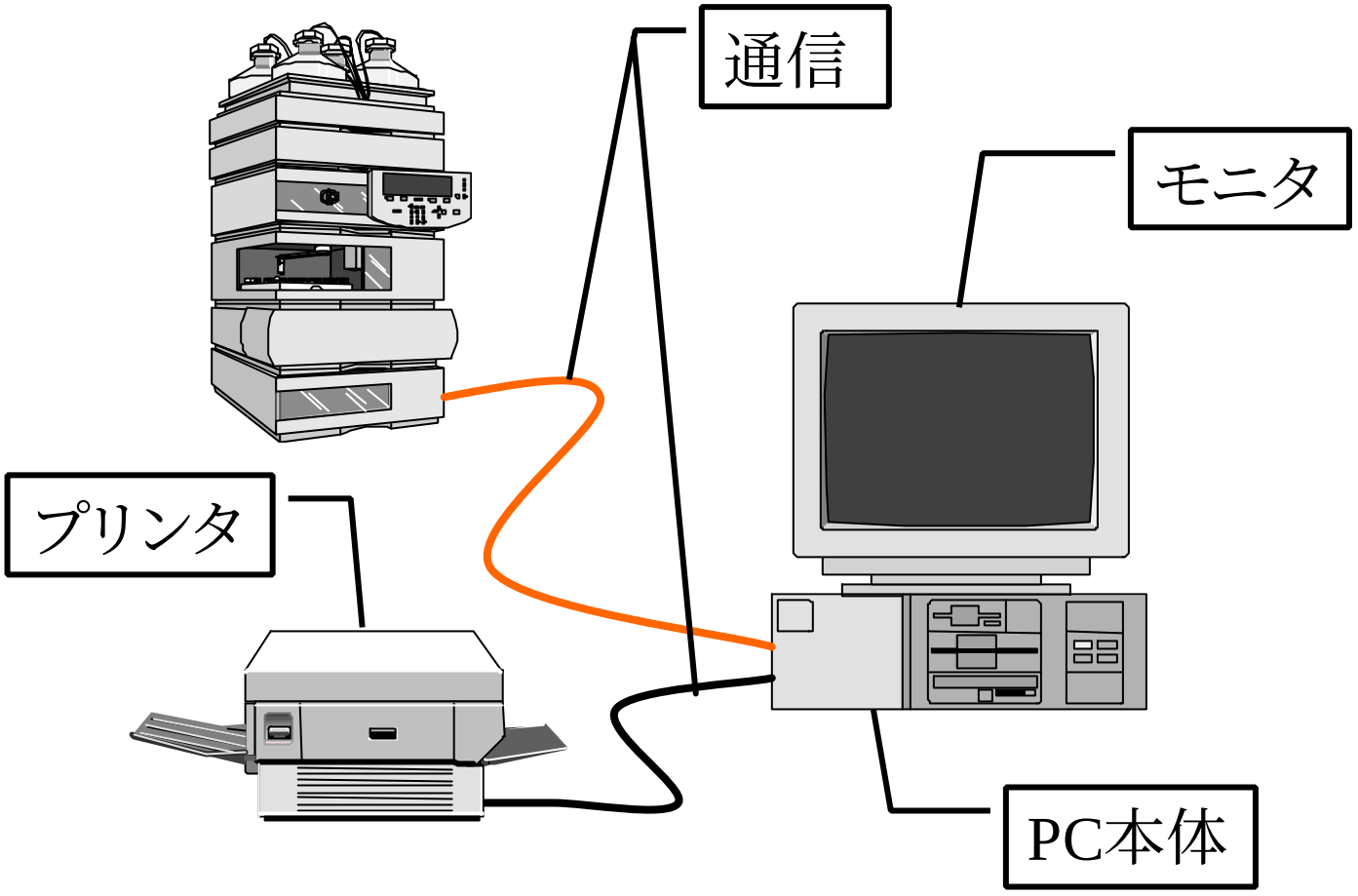
OS
- バリデーションは不要（リリースされてから時間がたっていれば）
- メーカー査察は不要

アプリケーションソフトウエア
- 一般的なもの，エクセル
  - メーカー査察は不要
  - バリデーションはケースバイケース（基本的に不必要）
- 特殊なもの，例えばクロマトグラムのデータ処理
  - バリデーションは必要
  - メーカ査察（ケースバイケース）

マクロ（エクセル等）
- 開発のバリデーションが必要

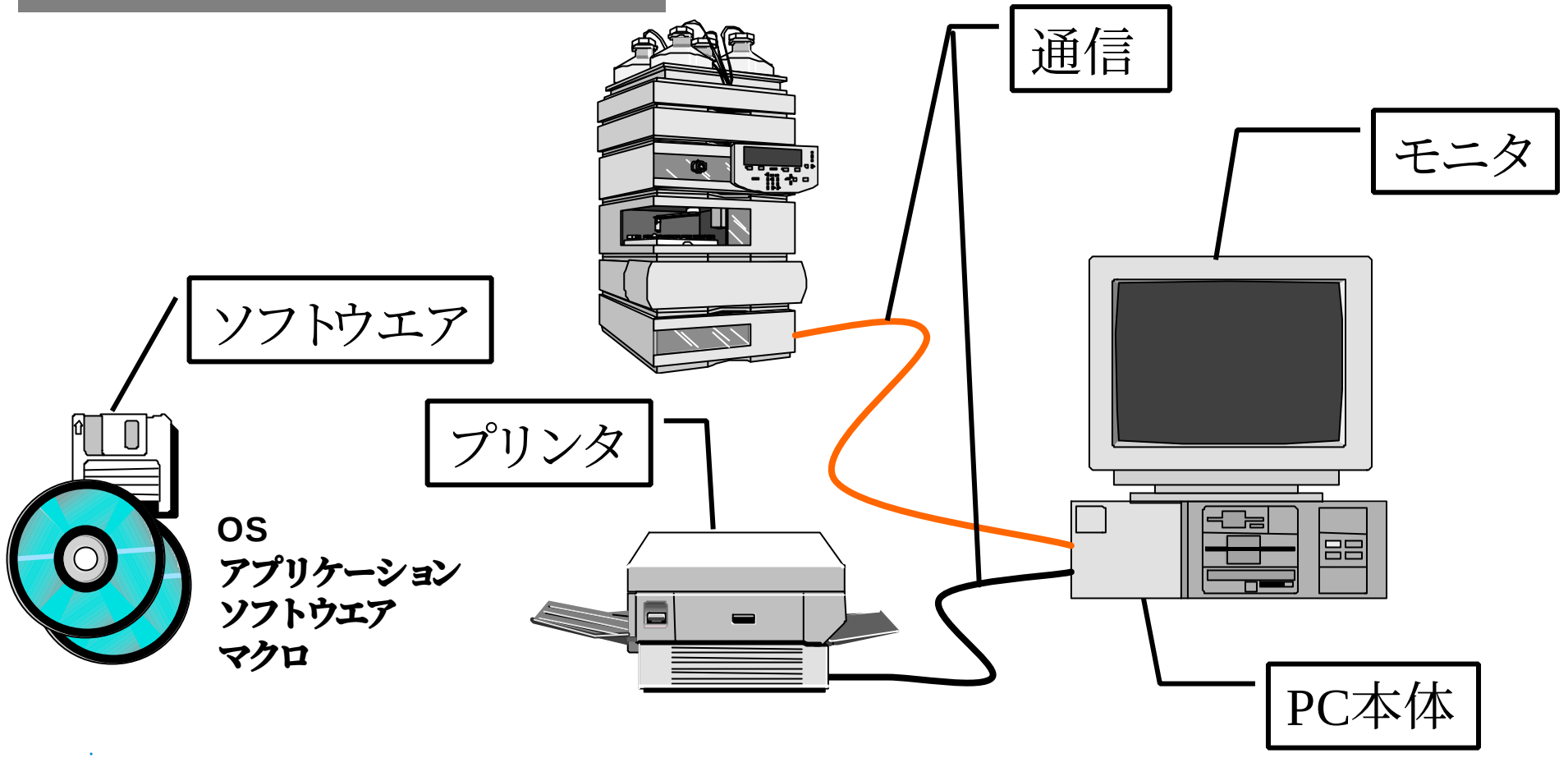


ハードウエア

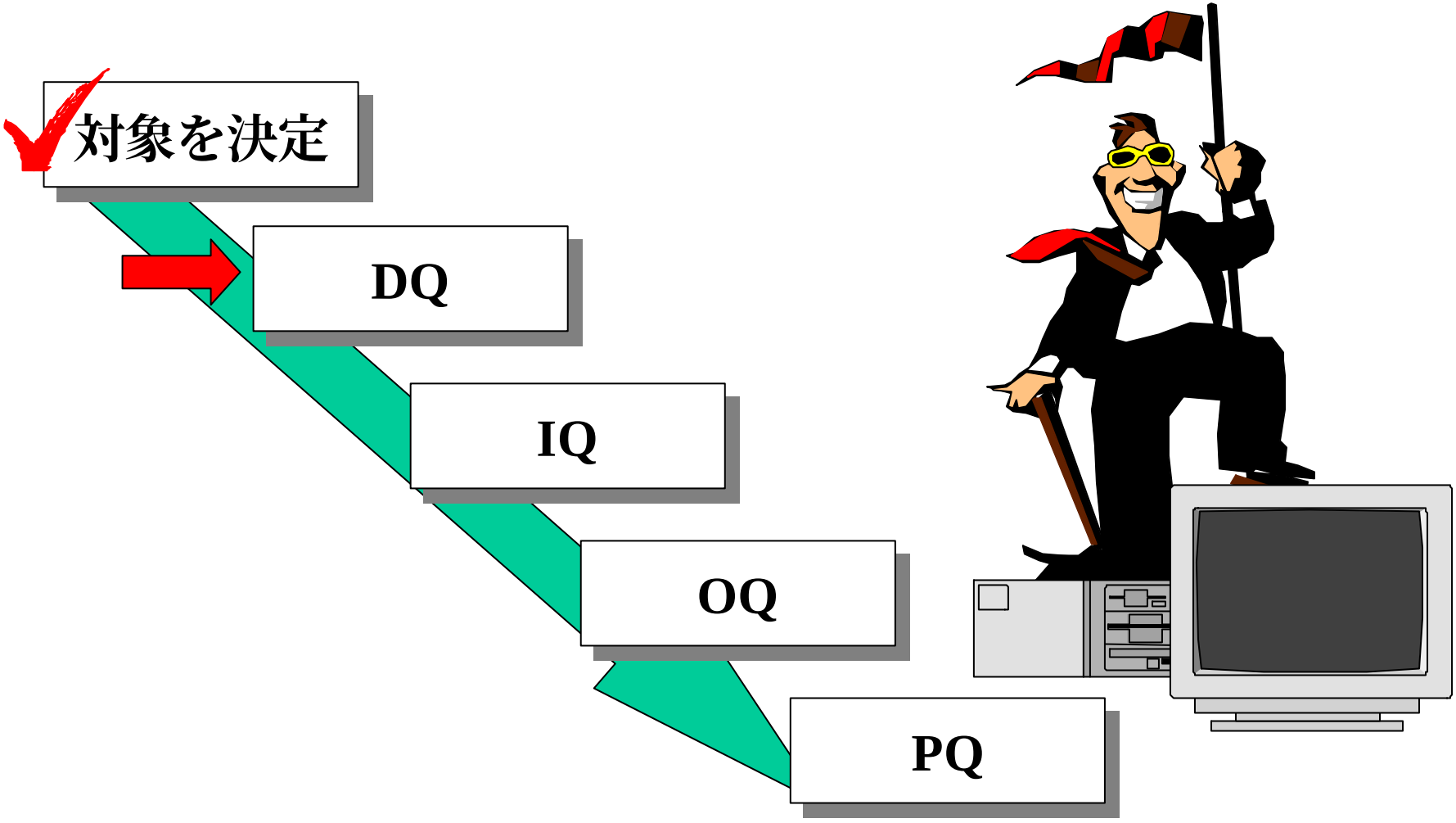


コンピュータシステムバリデーション

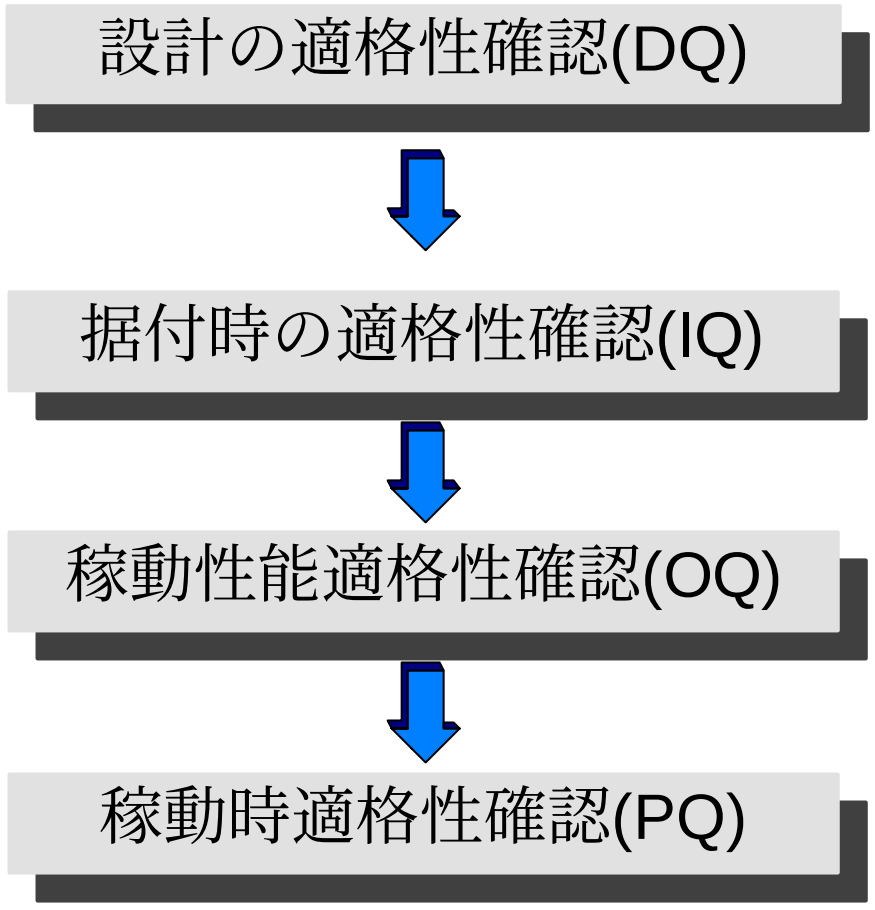
モジュールvsシステム全体



バリデーションはDQに始まる



バリデーションステップ



要求仕様
機能仕様
性能仕様
メーカ選定基準

注文書との照合
ハードウエアとソフトウエアの据付確認

重要な機能ならびに性能の試験
セキュリティーの試験

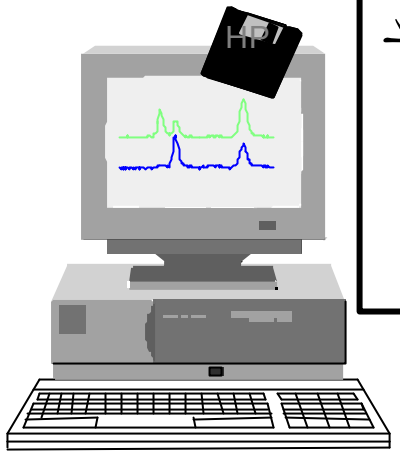
分析目的毎の性能確認
保守
使用時の稼動性能確認

設計の適格性確認（DQ）

コンピュータの役割

セキュリティー

装置制御	分析機器のコントロール
データ取り込み	分析機器からの信号を取り込む
データ処理	ピークの認識，面積計算 検量線作成，定量 クロマトグラムパラメータの計算 表示，報告書印刷
データ保存	データファイルを変更から防ぐ

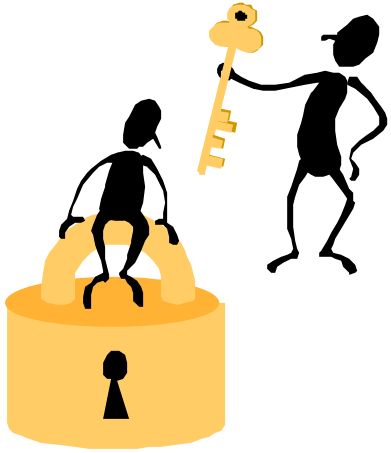


セキュリティー

アプリケーションソフトウエアのセキュリティー

何に対してセキュリティーが必要？

- データ
- 分析条件



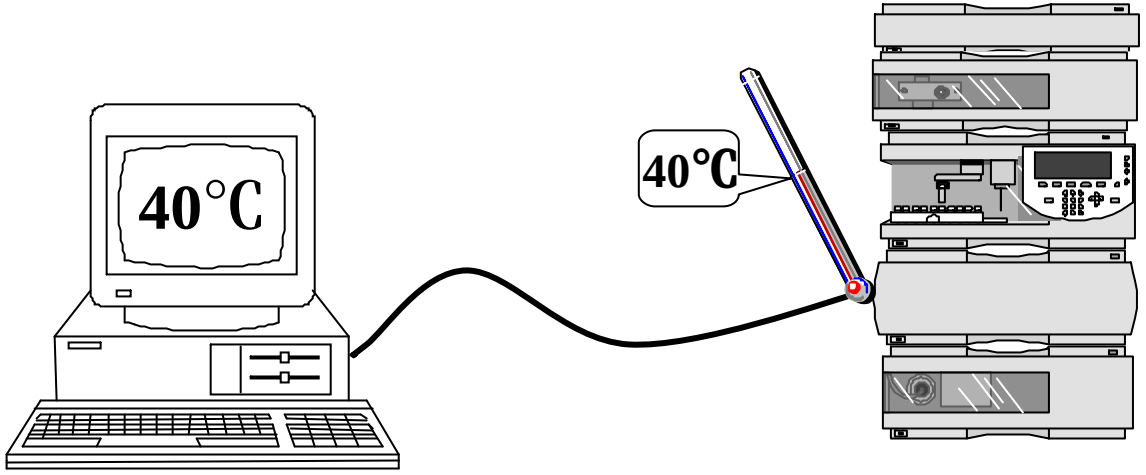
OS（Windows NT）のセキュリティー
ログインセキュリティー
ファイル管理セキュリティー

対象外

但し，設定の確認は必要

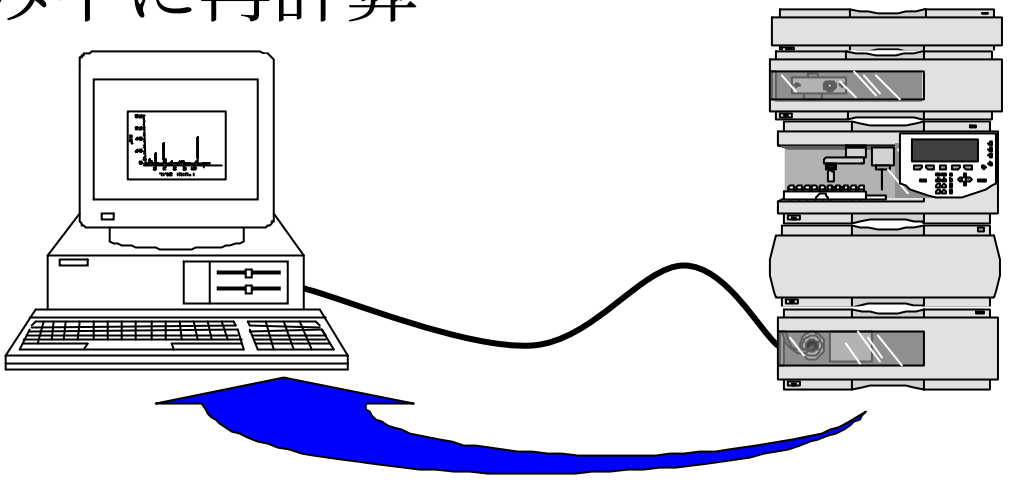
装置制御

- 装置制御とそのフィードバック
- 連続運転



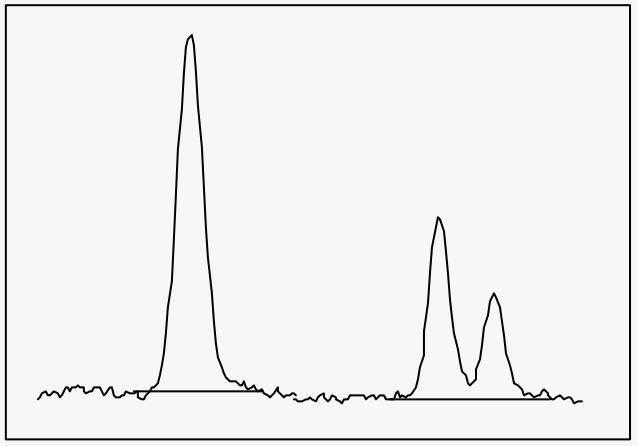
データ取り込み

- 検出器からの信号をリアルタイムで取り込む
- データをリアルタイムで表示する
- その他装置からの信号を取り込むことができる
  - 例 :圧力, 温度, グラジエント組成,
- データ取り込み中に再計算



データ処理

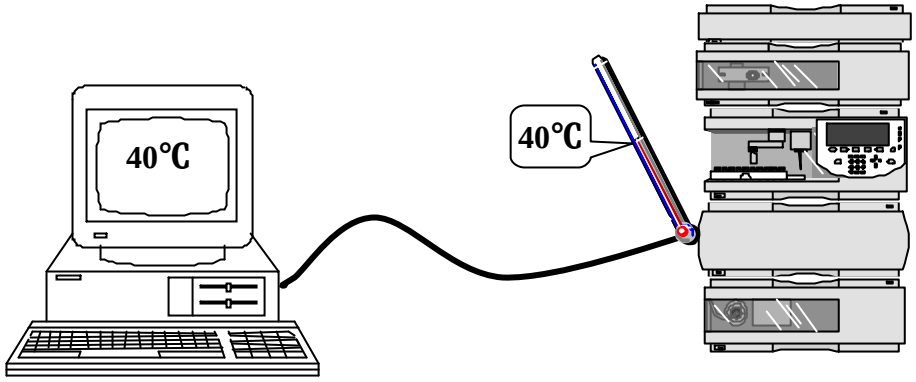
- ピークの認識
- 面積計算
- 検量線作成
- 定量
  - –内標, 外標
- クロマトグラムパラメータの計算
- 表示
- 報告書印刷



番号	保持時間 (min)	ピーク面積 (mV・min)	ピーク高さ mV
1	2. 35	19346	2389
2	5.12	10890	1334
3	5.98	6599	890

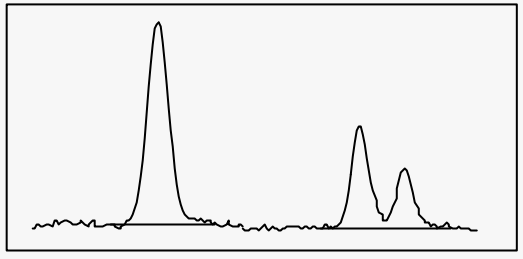
DQ-1

- 装置制御
  - 装置を制御できること
  - 制御した結果をフィードバックできること
  - 自動連続運転できること
- データ取り込み
  - データ取り込みができること
  - 検出器からの信号以外にその他の装置の信号を取り込むことができる
  - すべての信号をリアルタイムで表示できる
  - データ取り込み中にデータの再計算，再処理ができること



DQ-2

- データ処理
  - **保持時間からピークを同定する**
  - **ピーク面積, 高さを計算できる**
  - **定量計算ができる**
    - 検量線を作成
      - 多点検量線
    - 検量線を用いて未知試料中の濃度を計算
    - 計算方法
      - 外標
      - 内標
      - 面積百分率
    - 定量範囲
  - **クロマトグラフィーパラメータの計算**
    - 理論段数
    - 分離度
    - 保持
    - テーリング係数
    - ノイズ
  - **印刷**
    - クロマトグラムと積分結果を印刷できる
    - 検量線を印刷できる



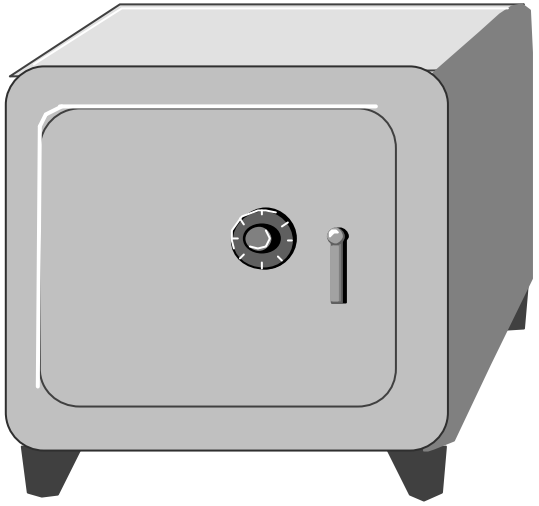
番号	保持時間 (min)	ピーク面積 (mV*min)	ピーク高さ mV
1	2.35	19346	2389
2	5.12	10890	1334
3	5.98	6599	890

Agilent Technologies
Innovating the HP Way

Enter text here

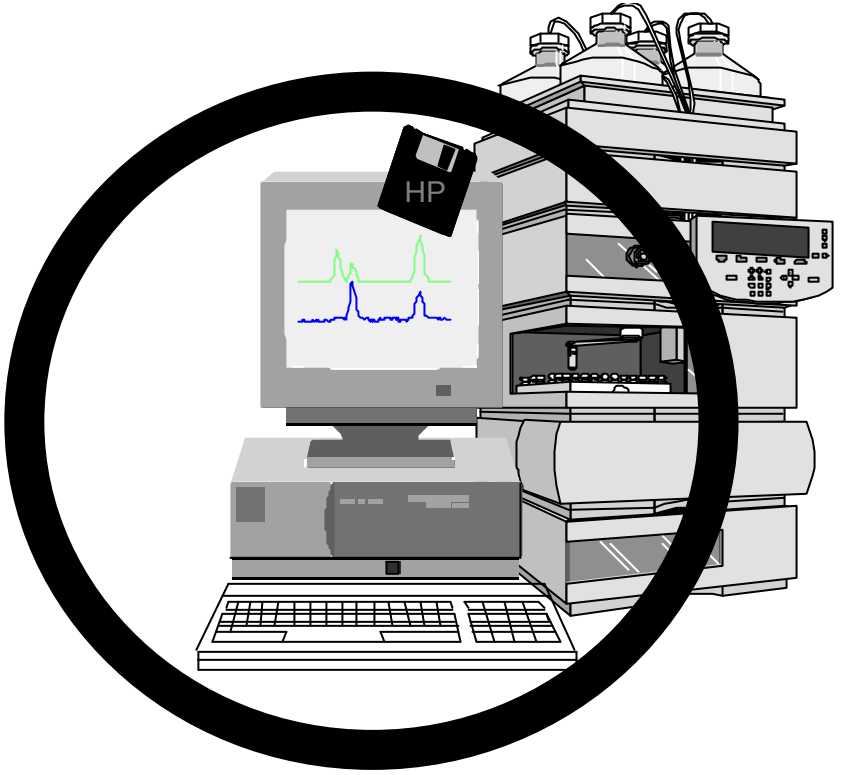
DQ-3

- データ保管
  - 生データの完全性
  - データ変更履歴の管理
  - データ変更, 削除, バックアップの権限設定
    - これは, Windows NTの機能



DQ-3

- コンピュータシステム
  - OS:Windows NT
  - CPU:>Pentium 250MHz
  - HD ;>2G
  - RAM:>48MB
  - CD-ROM drive:Yes
  - Display:Super VGA, >17inch
  - Printer:>Laser Pinter



DQ-4 :メーカ選定基準

判定基準

品質システムを取得 :たとえば ISO 9001, TickIT,
ITQS(ISO 9000-3)

メーカでのバリデーション証明

バリデーションに必要な文書を提供できる

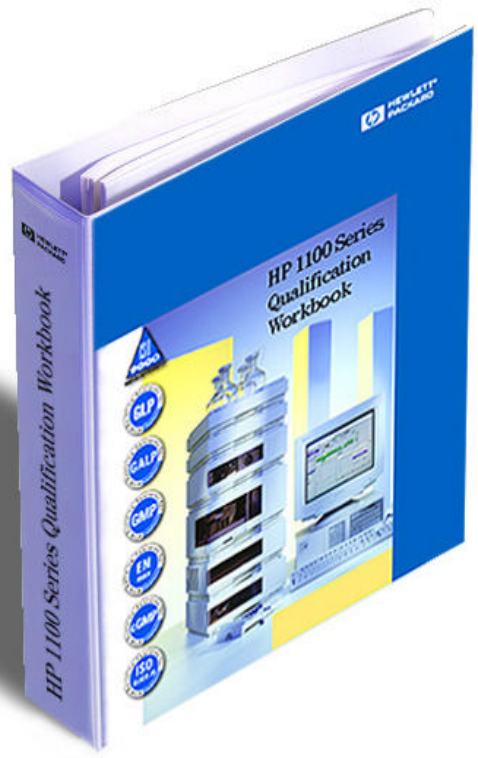
機能, たとえば ;バリデーション用ソフトウエア

IQ/OQのサポート: 質と内容

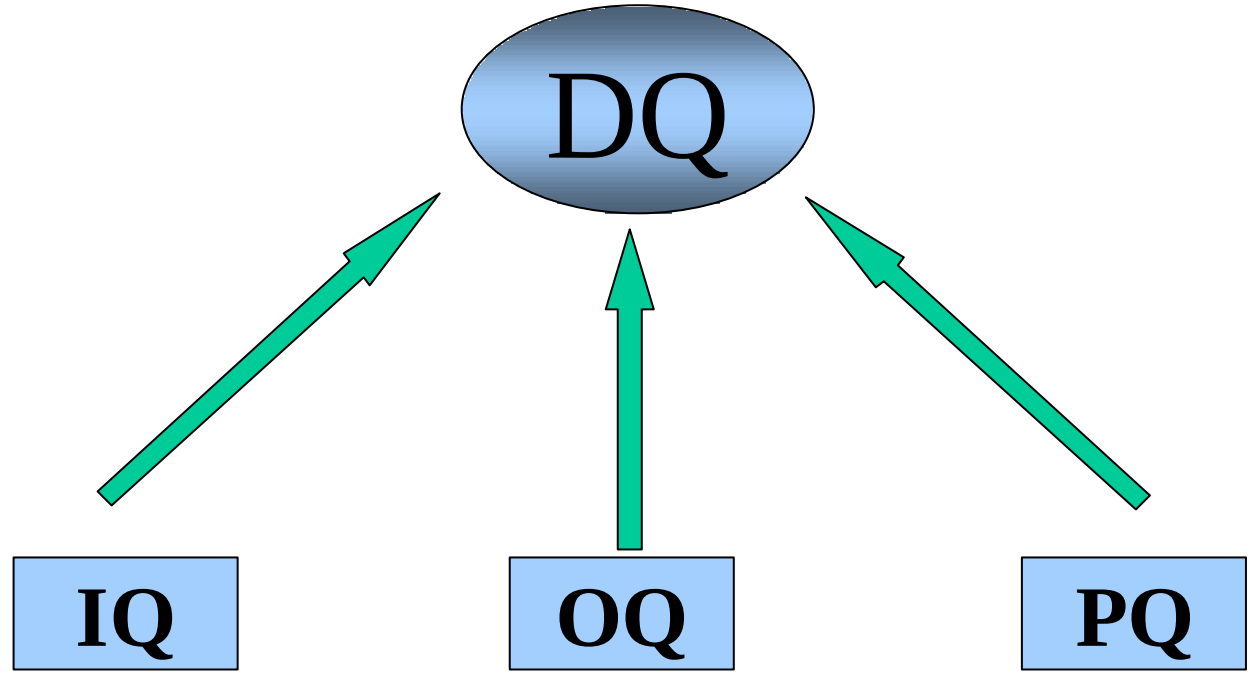
長期間に渡る実績とこれからの展望

GLP/GMPを理解しているか

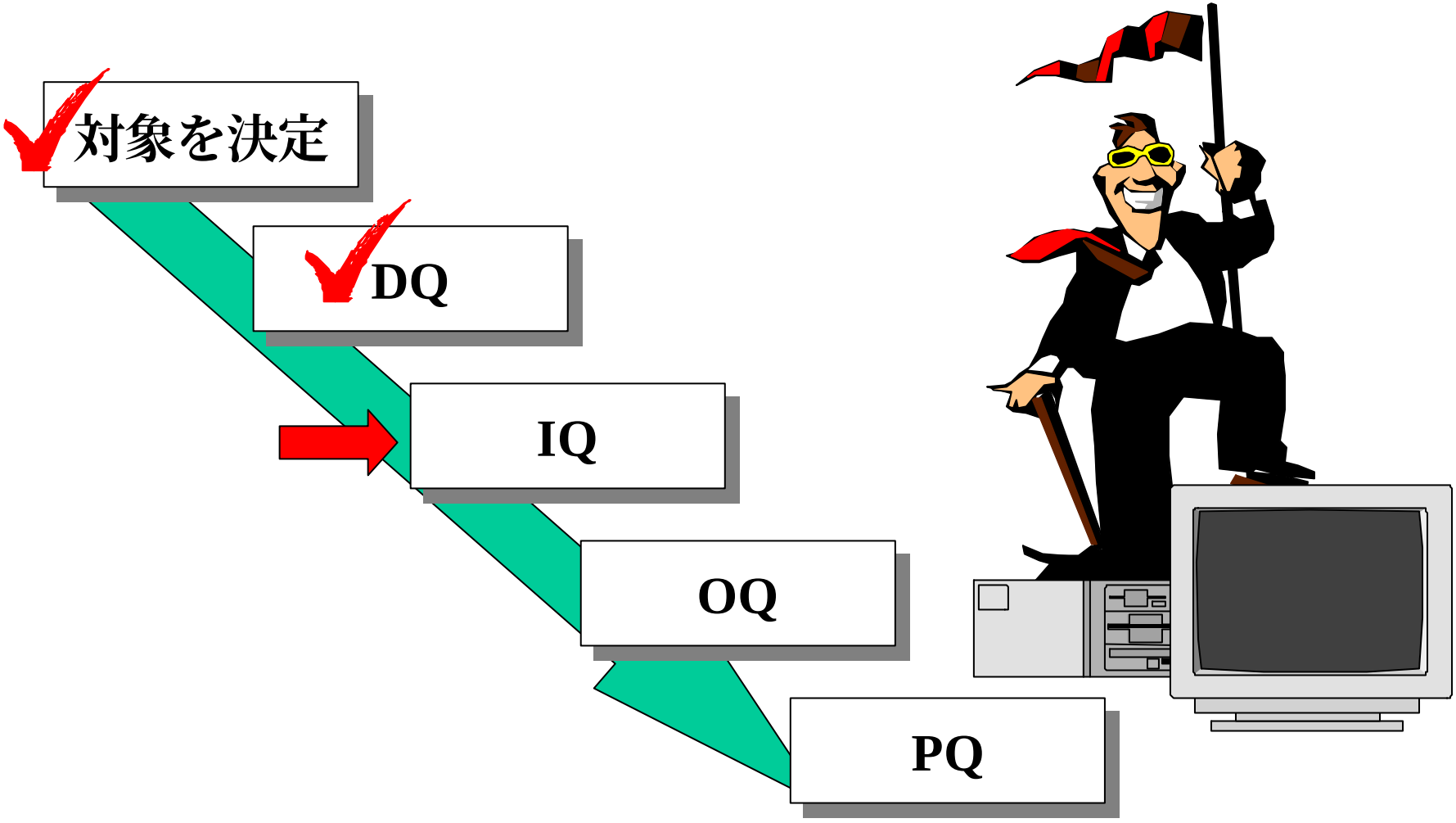
バリデーションに必要な文書を提供していますか?



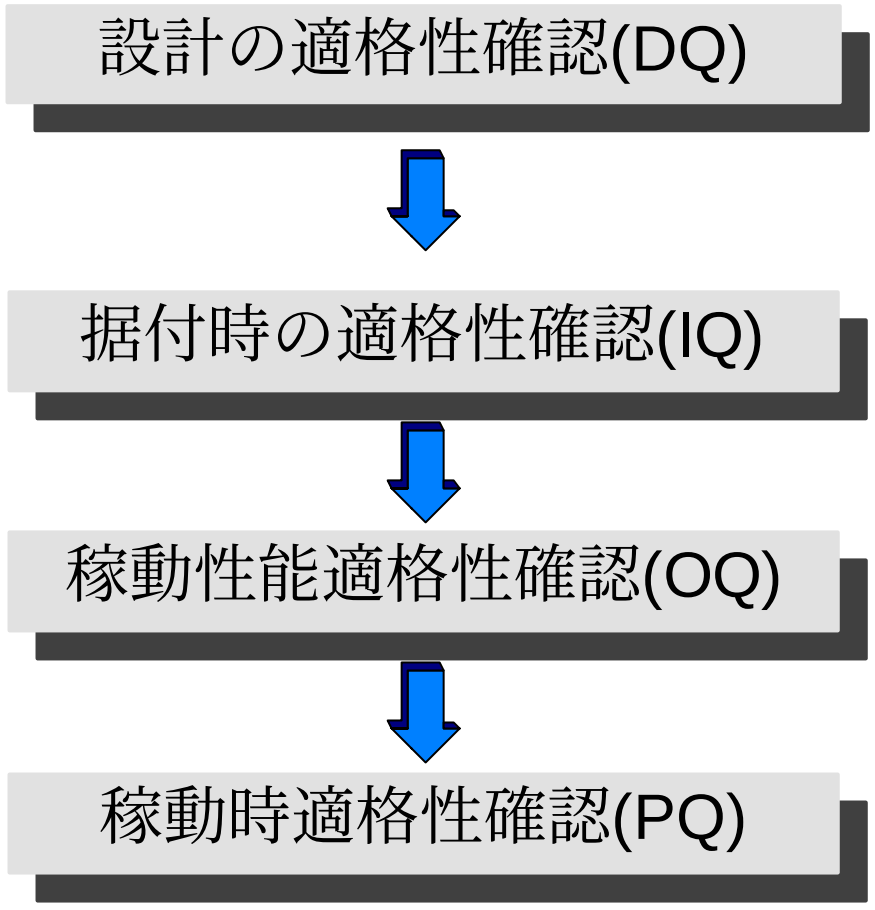
4Q



次は据付時の確認事項



バリデーションステップ



要求仕様
機能仕様
性能仕様
メーカ選定基準

注文書との照合
ハードウエアとソフトウエアの据付確認

重要な機能ならびに性能の試験
セキュリティーの試験

分析目的毎の性能確認
保守
使用時の稼動性能確認

据付時の適格性確認（IQ）

- 実際に納品された装置と注文書とを比較
- マニュアル類の確認
- ハードウエアを据付
  （コンピュータ，プリンタ，ケーブル類）
- ソフトウエアをインストール，インストールが正しく行われたことを確認
- 再起動して，すべてのモジュールの起動と自己診断に合格することを確認
- すべてのモジュールの資産番号や製造番号を記録

メーカの協力

コンピュータシステムの記録

ハードウエア
- 製造者, 型式
- プロセッサ
- メモリー (RAM)
- ハードディスク (容量)
- ディスプレー

周辺機器
- プリンタ
- CD ROM
- テープドライブ
- ネットワーク
- モデム

オペレーティングシステム
- 製造者
- 型式
- バージョン
- パス

アプリケーション ソフトウエア
- 名称
- 製造者
- 製品番号, バージョン
- パス
- インストールした日付

ソフトウエアのインストールの確認

何を？

必要なファイルがすべて，正しくインストールされている

どうやって？

メーカから提供されたファイルリストと照合

ソフトウエアインストール
完全の確認

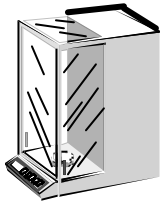
リストとPCのファイルとを
手作業で比較する

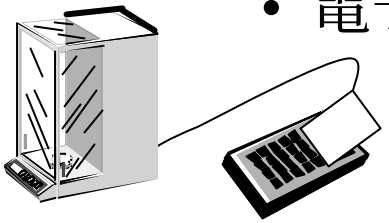
自動的に

ファイル数は523
ChemStation 06.01

IQの範囲

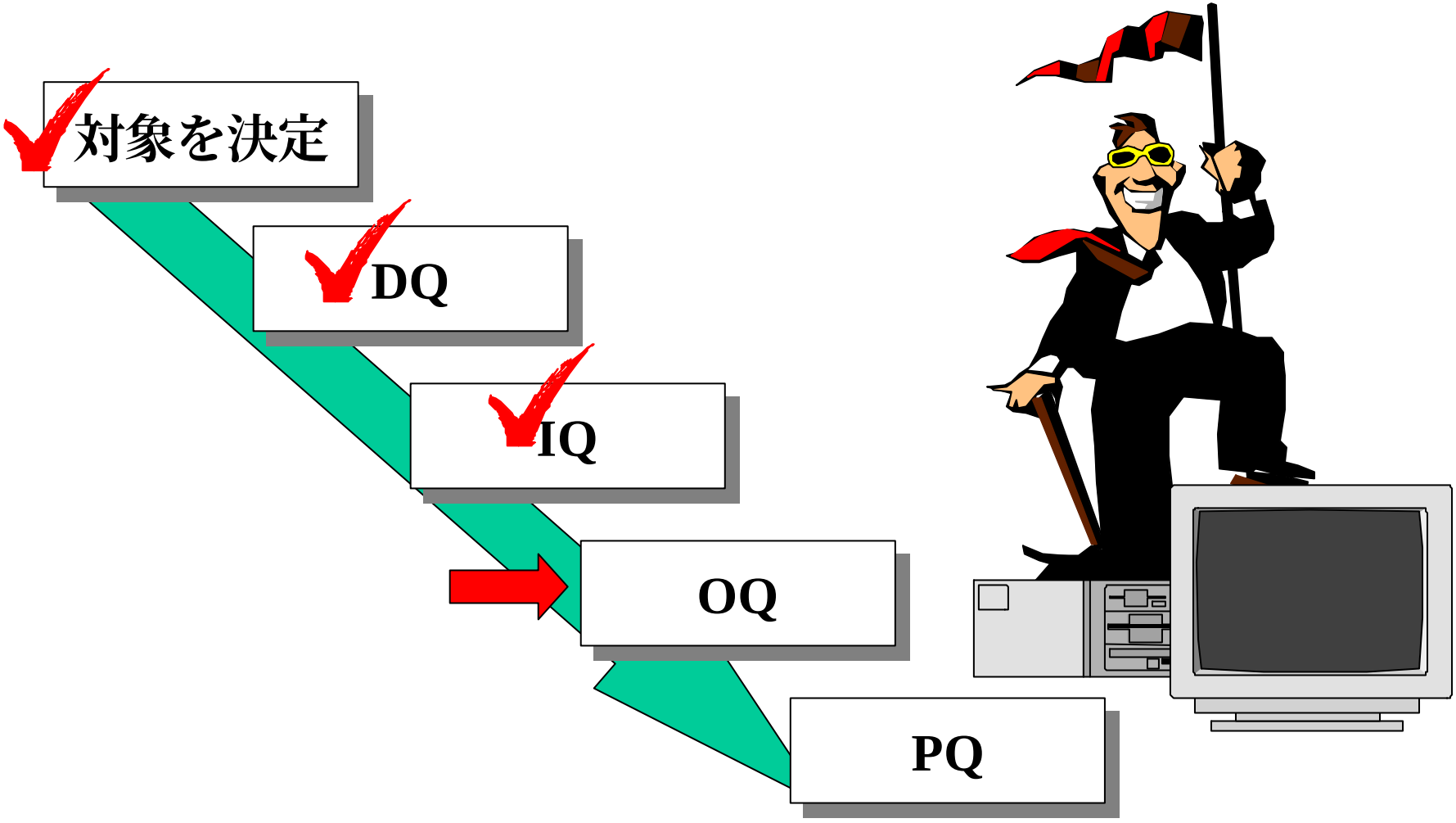
- 原則
  - **電源を投入するまで**
- 現実
  - **システムとして起動することを確認する**
  - **例：**



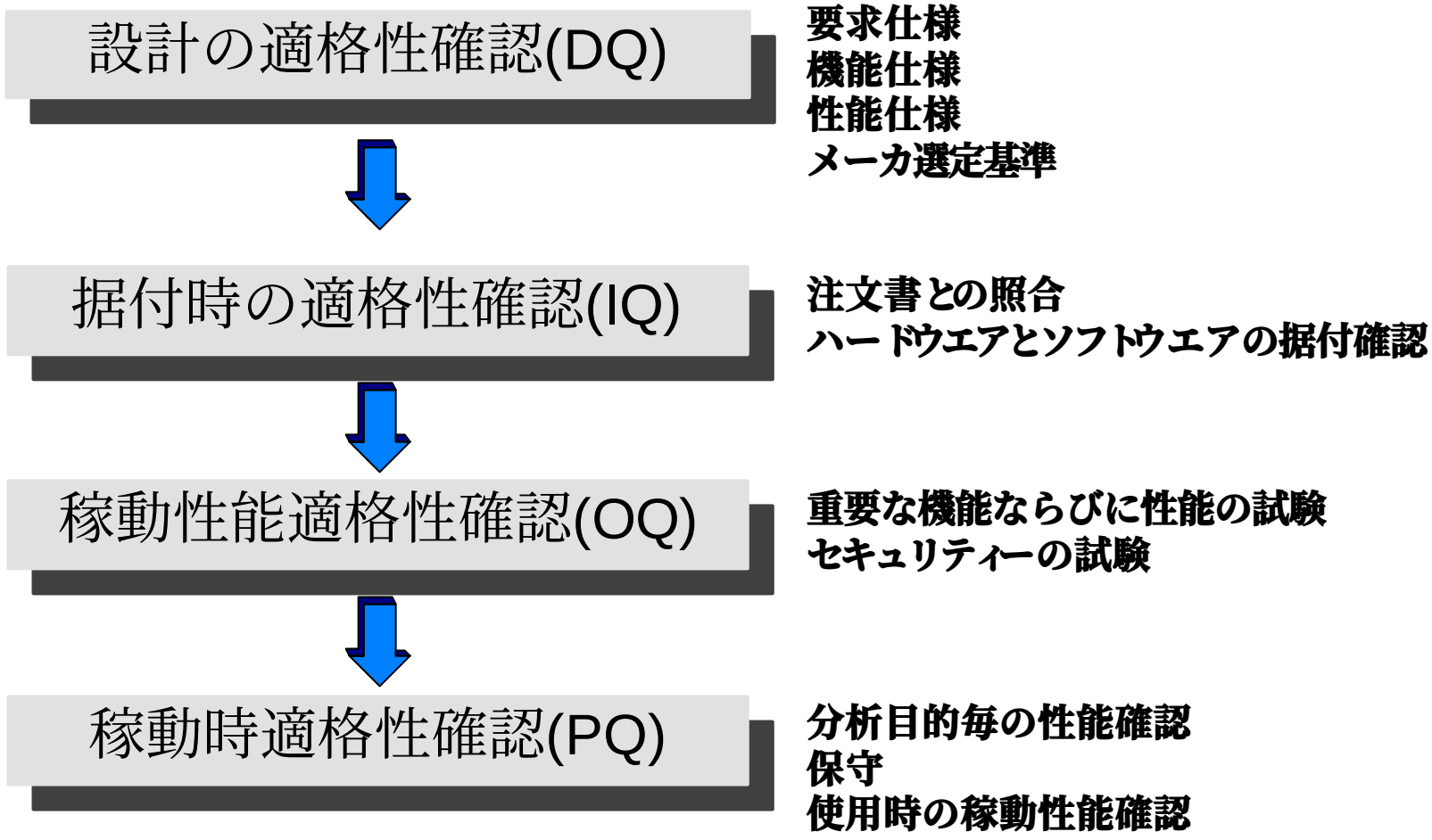


- 電子天秤のみなら電源投入で起動を確認まで
- プリンター付き電子天秤の場合は，電源を投入して何かを印刷するまで

いよいよOQ，ちょっと手ごわい



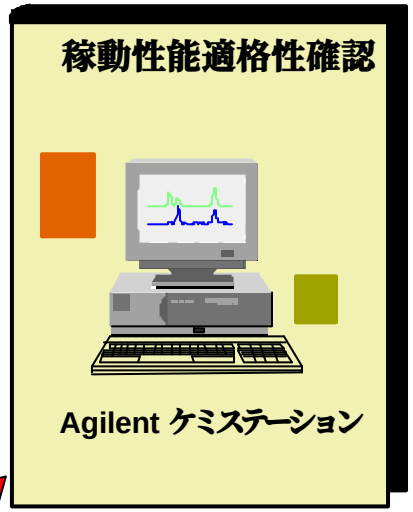
バリデーションステップ



稼動性能適格性確認（OQ）

コンピュータシステムがその仕様どおりに作動することを確認する作業

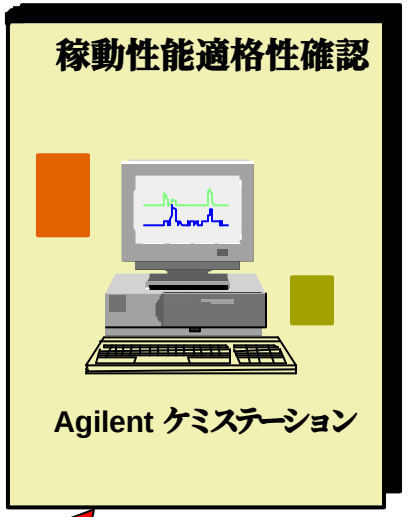
- DQで決定した鍵となる機能を選定
- 受入れ基準を設定
- 各機能を試験する試験方法を決定
- 試験を実施
- 受入れ基準と結果を比較して判定
- 結果を文書化する



メーカの協力

クロマトグラフ用ソフトウエアで重要な機能

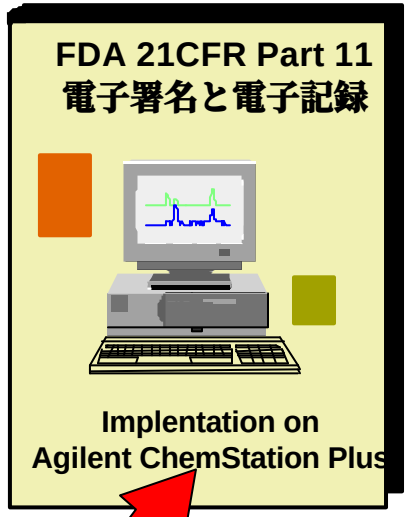
- 装置の制御
- データ取り込み
  (クロマトグラム，スペクトル)
- ピーク積分
- 計算/定量
- ピーク純度とスペクトルによる
  ピークの同定
- データ保存と検索
- 印刷



メーカの協力

GLP/GMP対応に重要な機能

- コンピュータへのアクセス制御
- 特定の機能へのアクセスの制御
- 自動ログ作成
- データの完全性 :たとえば生データの変更ができない
- 長期にわたるデータ保管
- 電子的署名 (21CFR Part 11)



メーカの協力

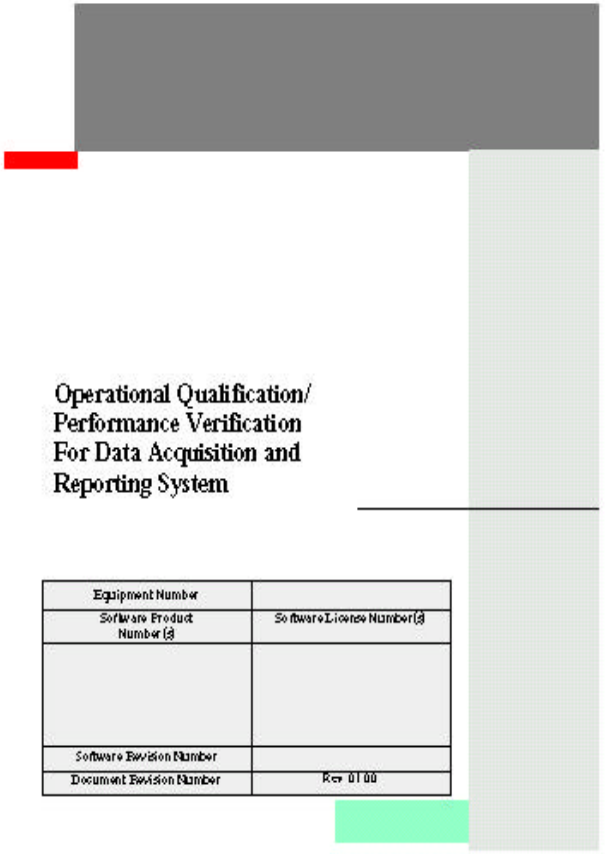
OQ :手順

質問:

メーカの作成した手順書に従ってOQを実施してもかまわないか?

回答:

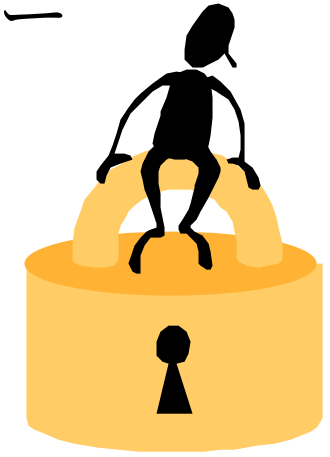
- メーカの手順書があればそれを使って開始する.
- 目的に適した手順を作成する

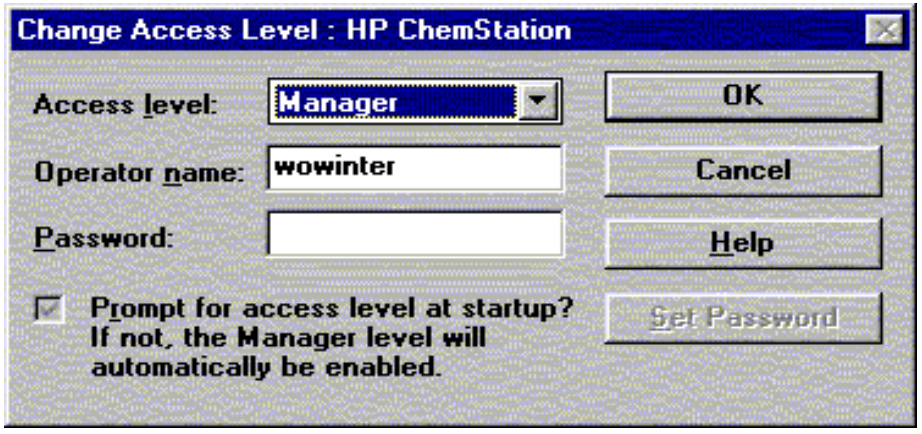


セキュリティー

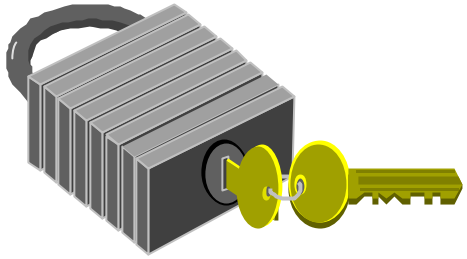
クロマトグラフ用ソフトウェアのセキュリティー

例 :Agilentケミステーション
メソッドの保護（メソッドの作成，変更）





OQ :セキュリティー



セキュリティーが設定できる

↓

アクセスできる

↓

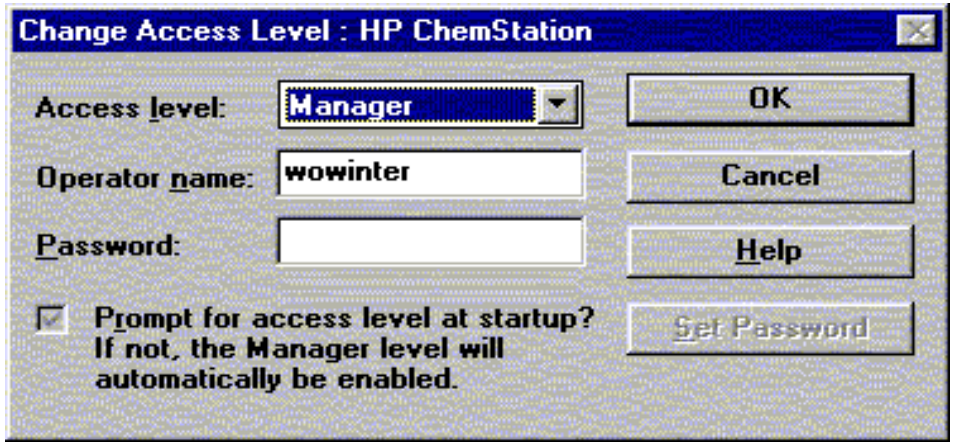
不正アクセスできない

↓

アクセスできる

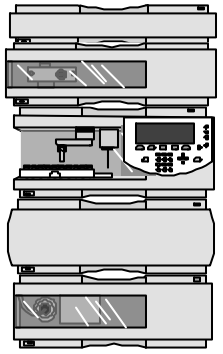
↓

セキュリティーを解除できる



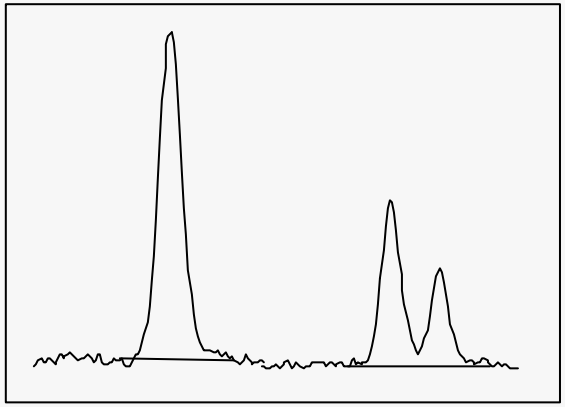
OQ 装置制御- 1

- 機器の制御とフィードバック
  - ポンプ
    - 流量を設定 設定とフィードバック)
    - 送液開始, 停止 制御)
    - その他
      - グラジエント, 溶媒切り替えバルブ
  - オートサンプラ
    - 注入量の設定 設定とフィードバック)
    - 注入動作
  - カラムオーブン
    - 温度設定
    - 温度調整のオン, オフ
  - 検出器
    - 波長設定
    - ランプオン, オフ



データ処理，OQ

- 保持時間
- ピーク面積
- ピーク高さ
- 検量線計算y=ax+b
  - a,b
- 内標法
- 外標法
- クロマトグラフーパラメータ
  - 理論段数
  - 分離度
  - 保持比
  - テーリング係数
  - ノイズ



番号	保持時間 (min)	ピーク面積 (mV*min)	ピーク高さ mV
1	2.35	19346	2389
2	5.12	10890	1334
3	5.98	6599	890

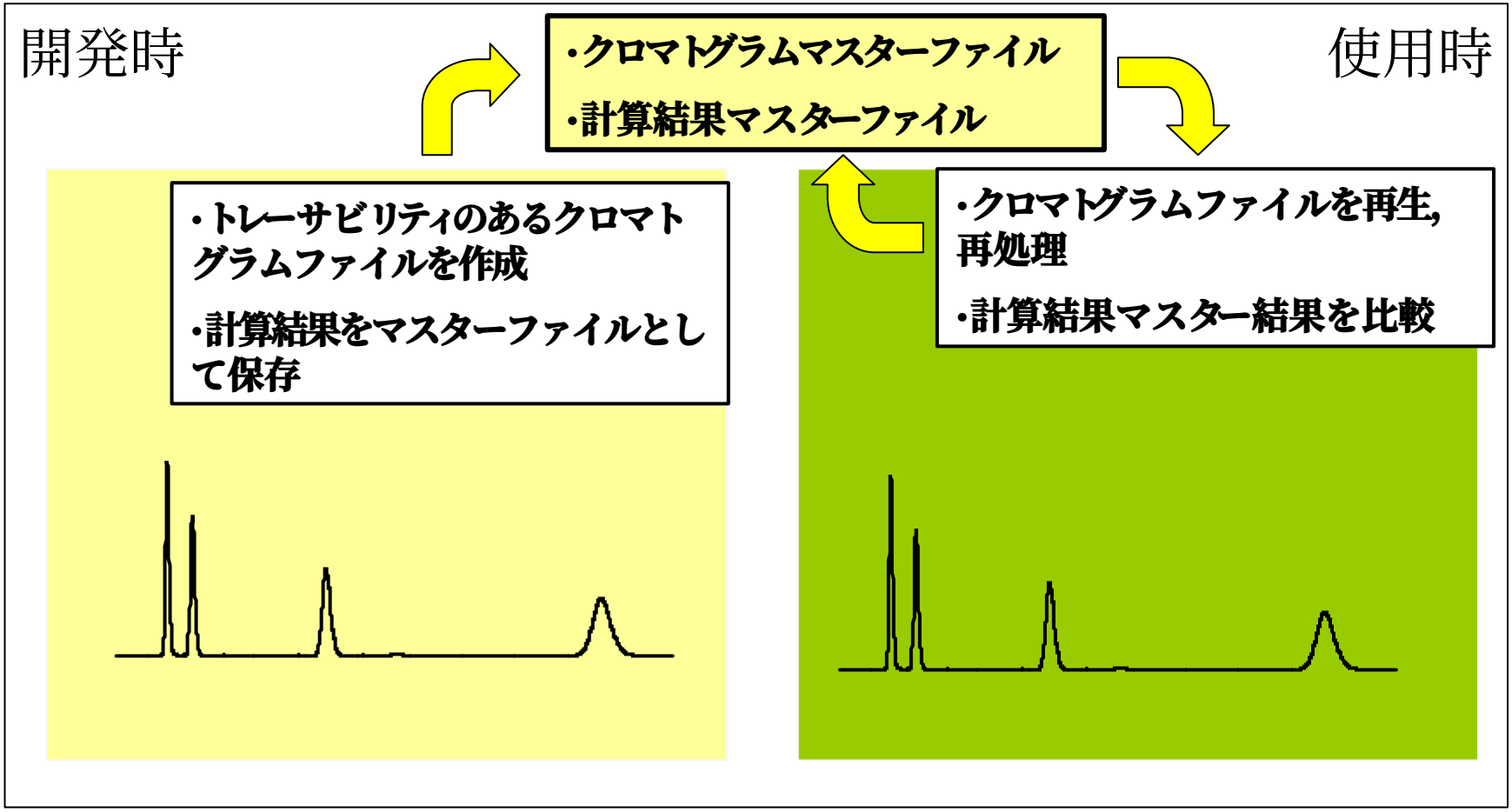
データ処理

- どうやって検証するか
  1. 擬似クロマトグラム発生装置
     - ○　再現性よくクロマトグラムを発生できる
     - ×　現実の試料のような複雑なクロマトグラムを発生できない
  2. 実サンプル
     - ○　実際の試料
     - ×　再現性が得られない（高い）
  3. 実際のクロマトグラムデータを使用
     - ○　どんなクロマトグラムでも使用可能

データ処理

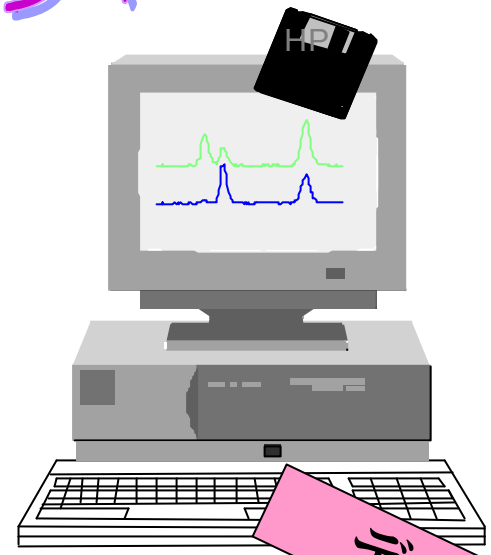
- ピーク積分
  - 複雑なクロマトグラム
- 定量計算
  - 擬似クロマトグラムで検証
  - 傾きや切片は，エクセルでの計算値と比較
  - エクセルの計算値はあらかじめバリデートしておく

データ処理のOQ


開発時
使用時
・クロマトグラムマスターファイル
・計算結果マスターファイル
・トレーサビリティのあるクロマトグラムファイルを作成
・計算結果をマスターファイルとして保存
・クロマトグラムファイルを再生，再処理
・計算結果マスター結果を比較

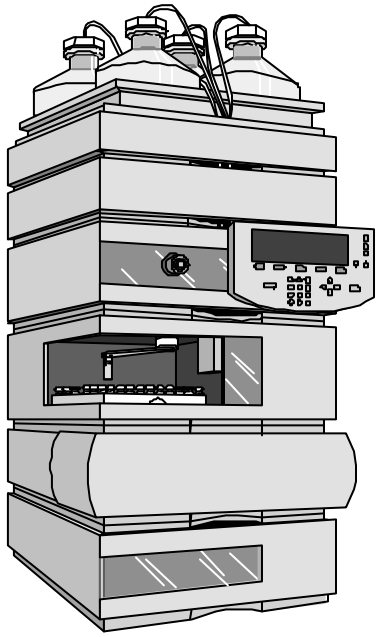
OQ :自動運転，データ取り込み

どうやって?



自動運転

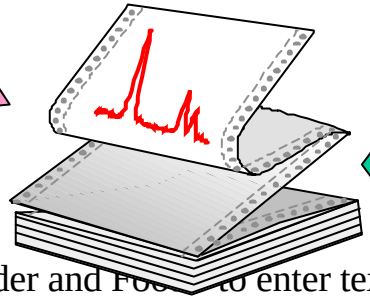
メソッド



データ

データ取り込み

データ処理



比較

期待される結果

自動運転

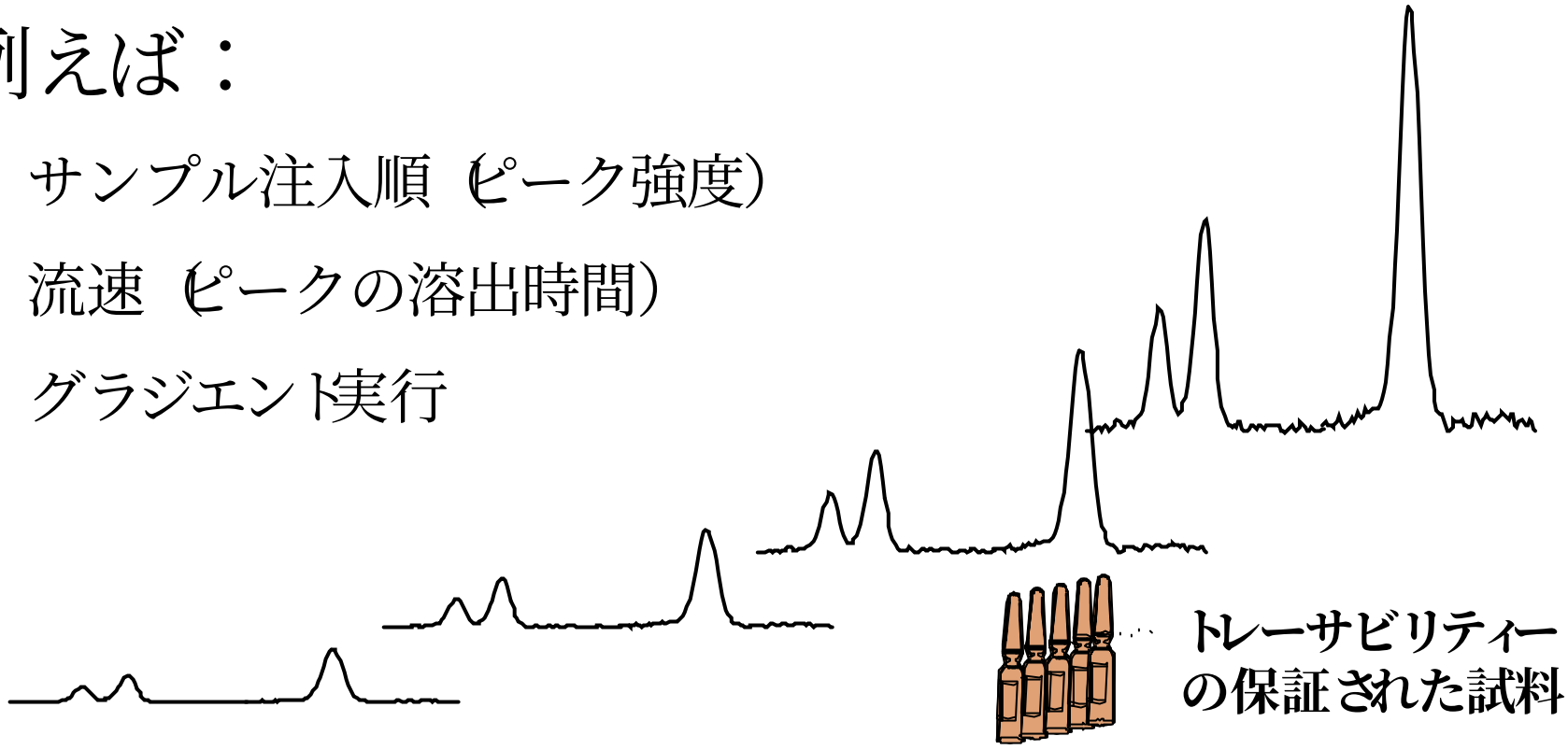
シーケンスどおりに分析が実行されたか？

例えば：

√ サンプル注入順（ピーク強度）

√ 流速（ピークの溶出時間）

√ グラジエント実行

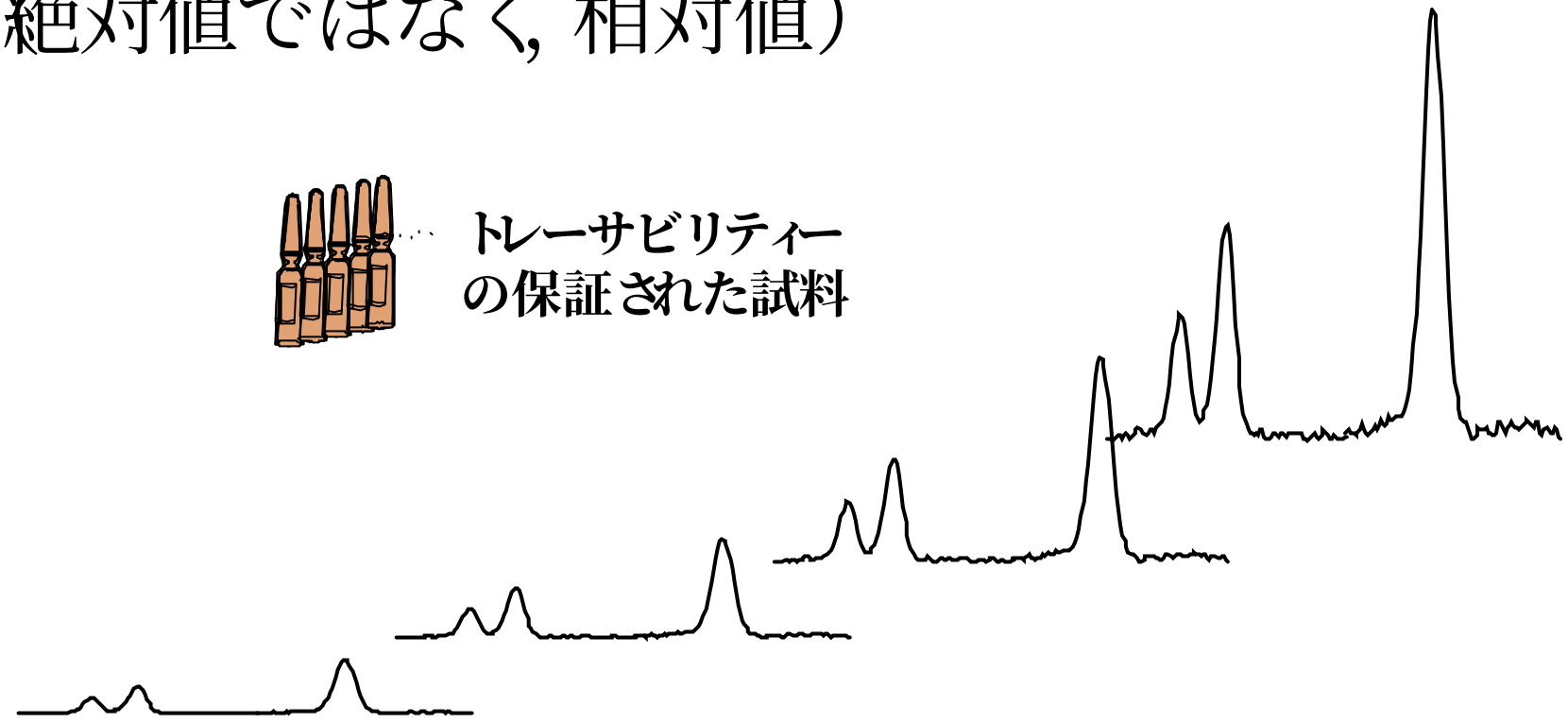


トレーサビリティーの保証された試料

データ取り込み（データ処理）

ピーク高さ，ピーク面積は正しいか
（絶対値ではなく，相対値）

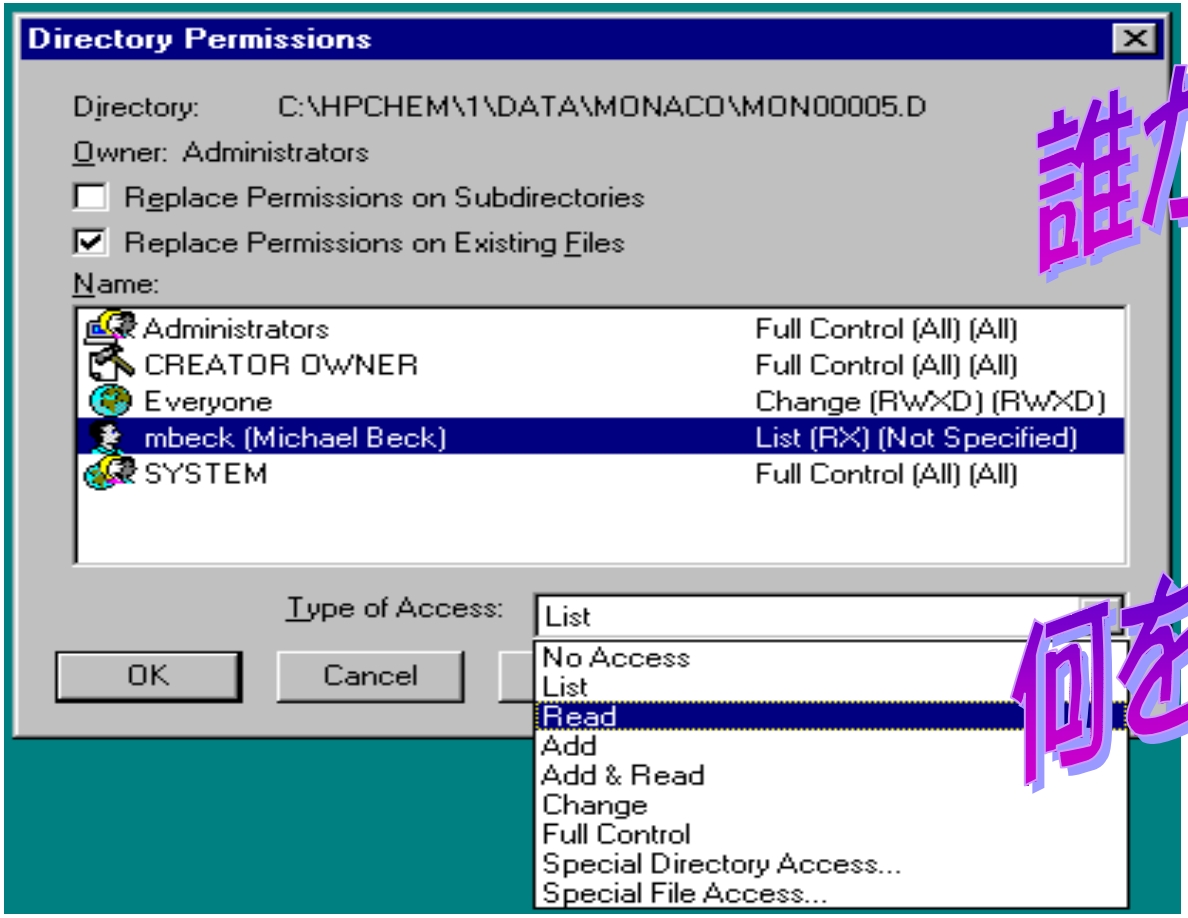
トレーサビリティー
の保証された試料



分析システムとして試験

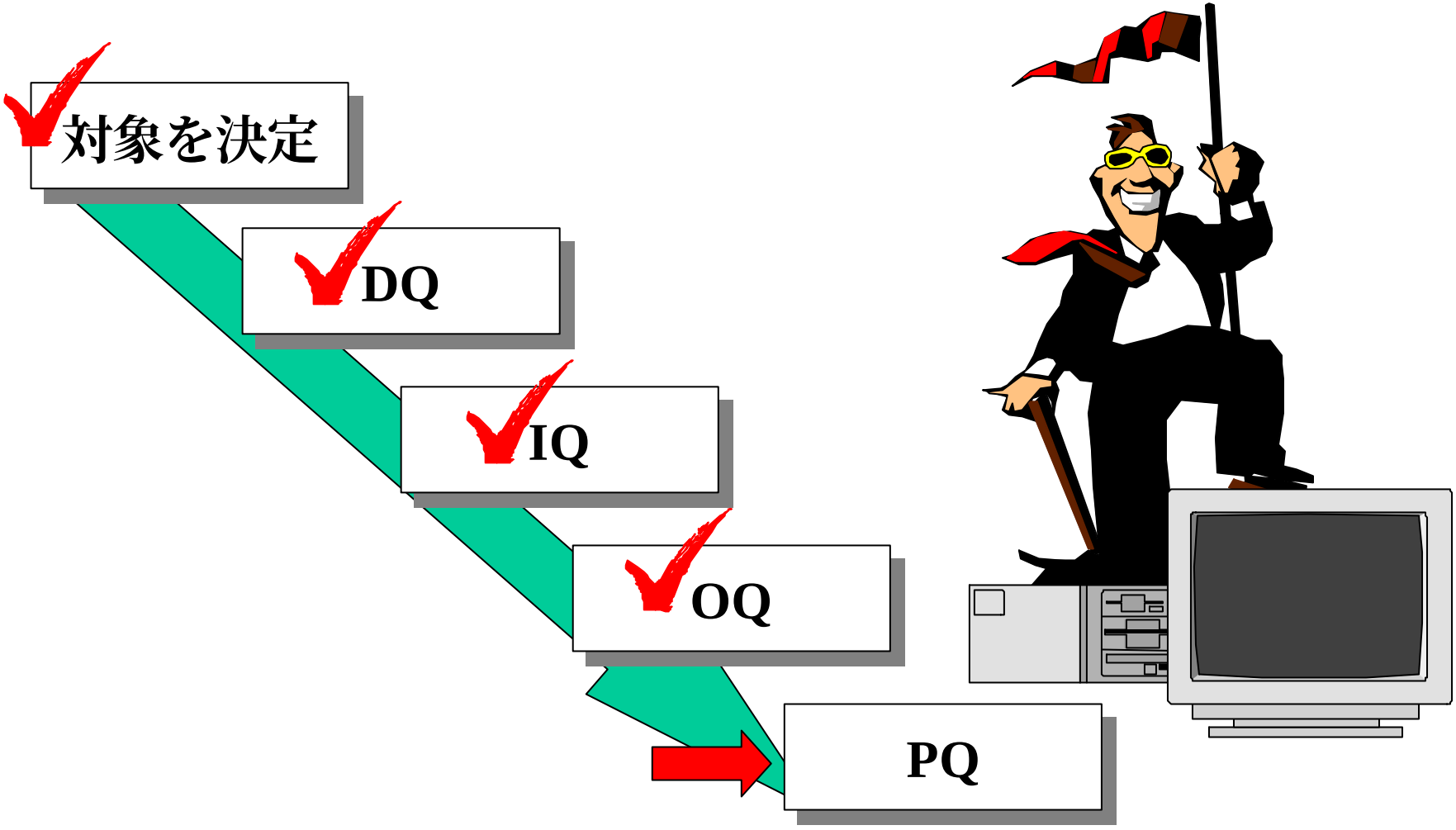
- 自動運転メソッド
  - 装置制御（自動運転）の試験
- トレーサビリティーのある標準試料
  - データ取り込みの試験
- 判定基準と 期待される結果」
  - 自動運転の判定基準
    - 例 :本来このピークはX～Y分の間に溶出されるべき
  - 自動運転とデータ取り込みの判定基準
    - 例 :本来このピークのピーク高さはZ～Yの範囲内に有るべき

OQ :データの完全性
NTのファイルアクセス権の試験

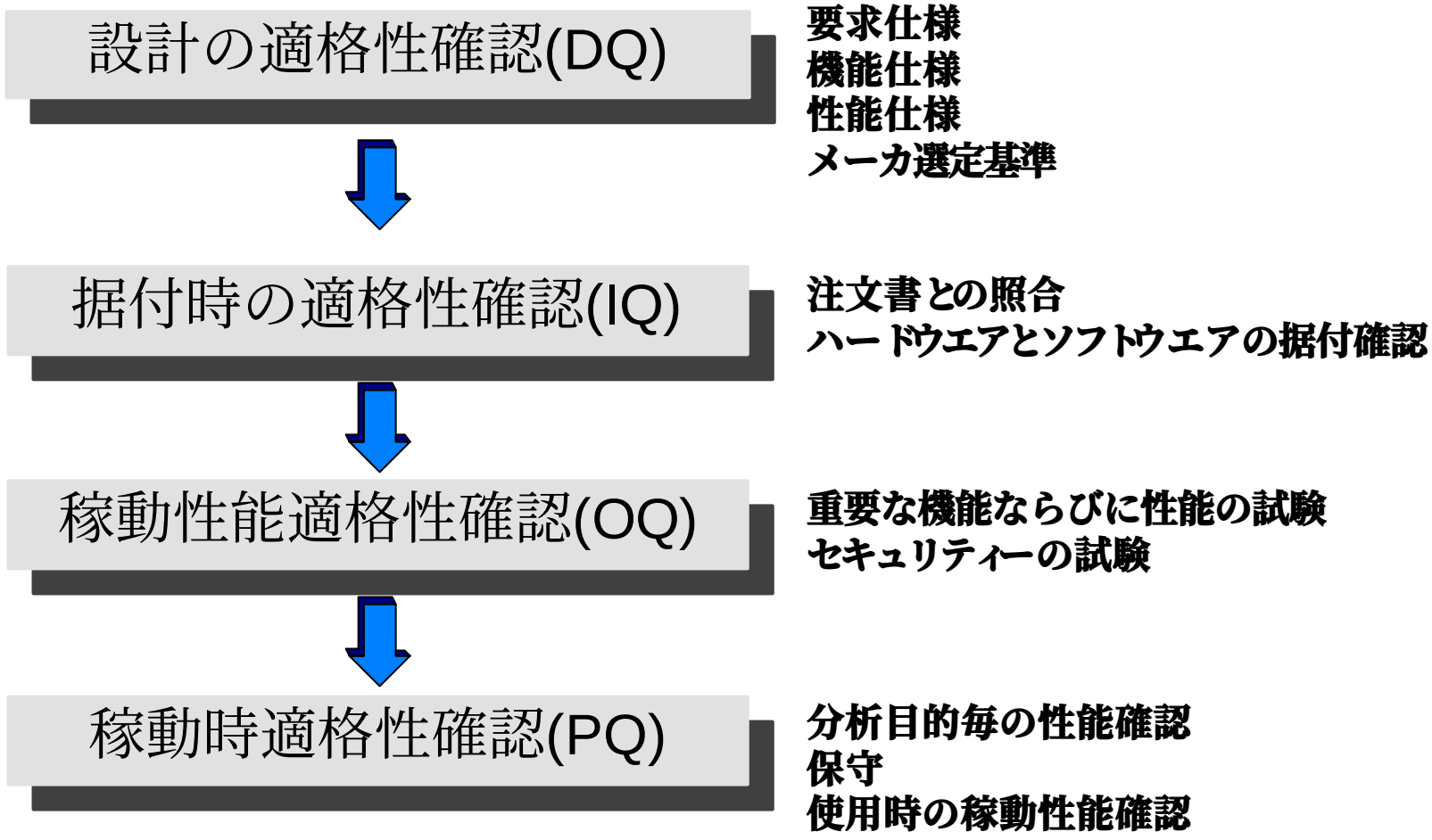


- 所有者と権限を決定
- 権限を持たないものがアクセスを試みる
- 結果を文書化

最後は，PQ



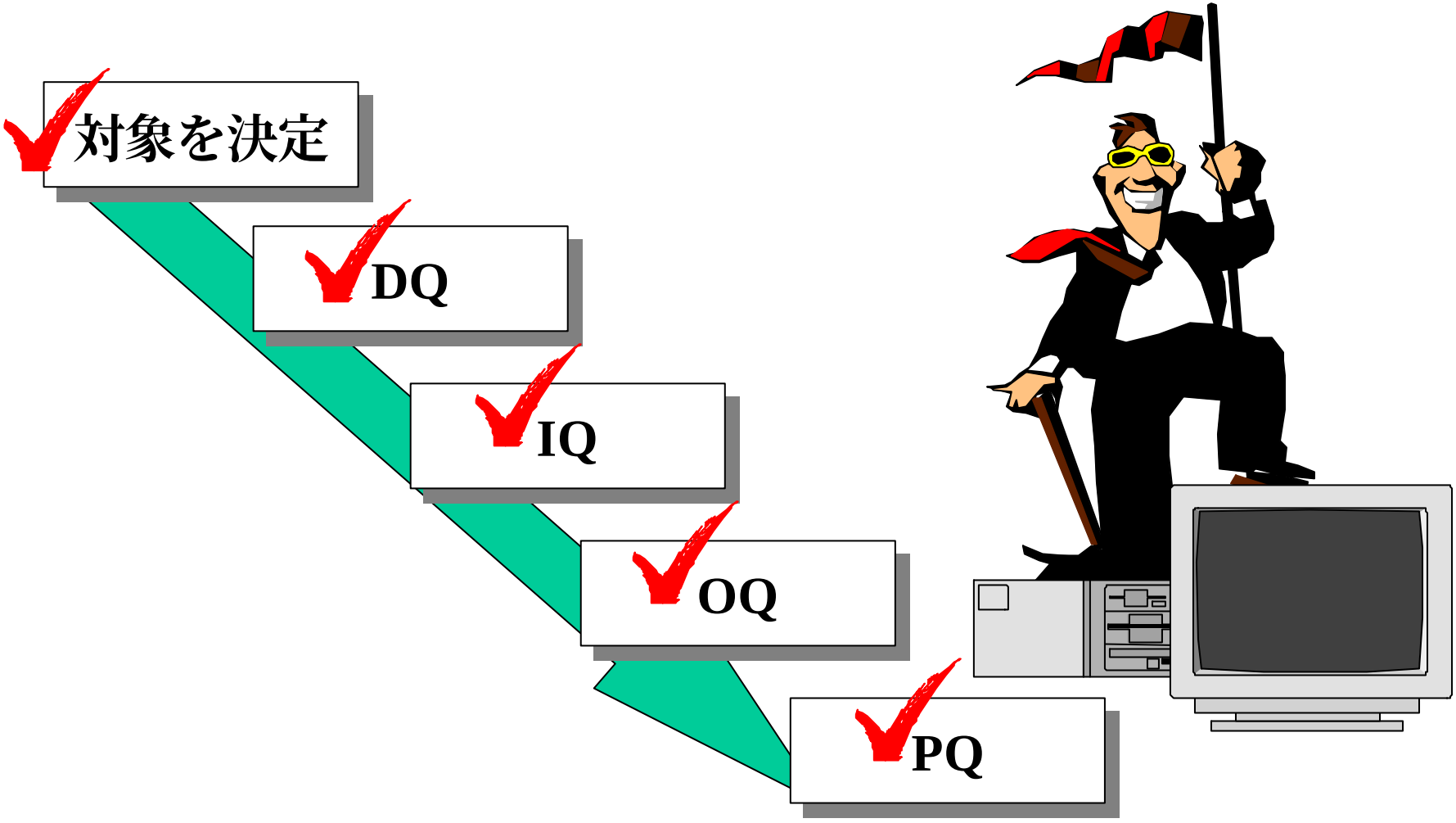
バリデーションステップ



コンピュータシステムのPQ

- 何を
  - データバックアップ
  - ハードディスクメンテナンス
  - ウイルススキャン
  - データ処理機能
- いつ
  - 定期的に
  - 修理の後に

コンピュータバリデーションを征服

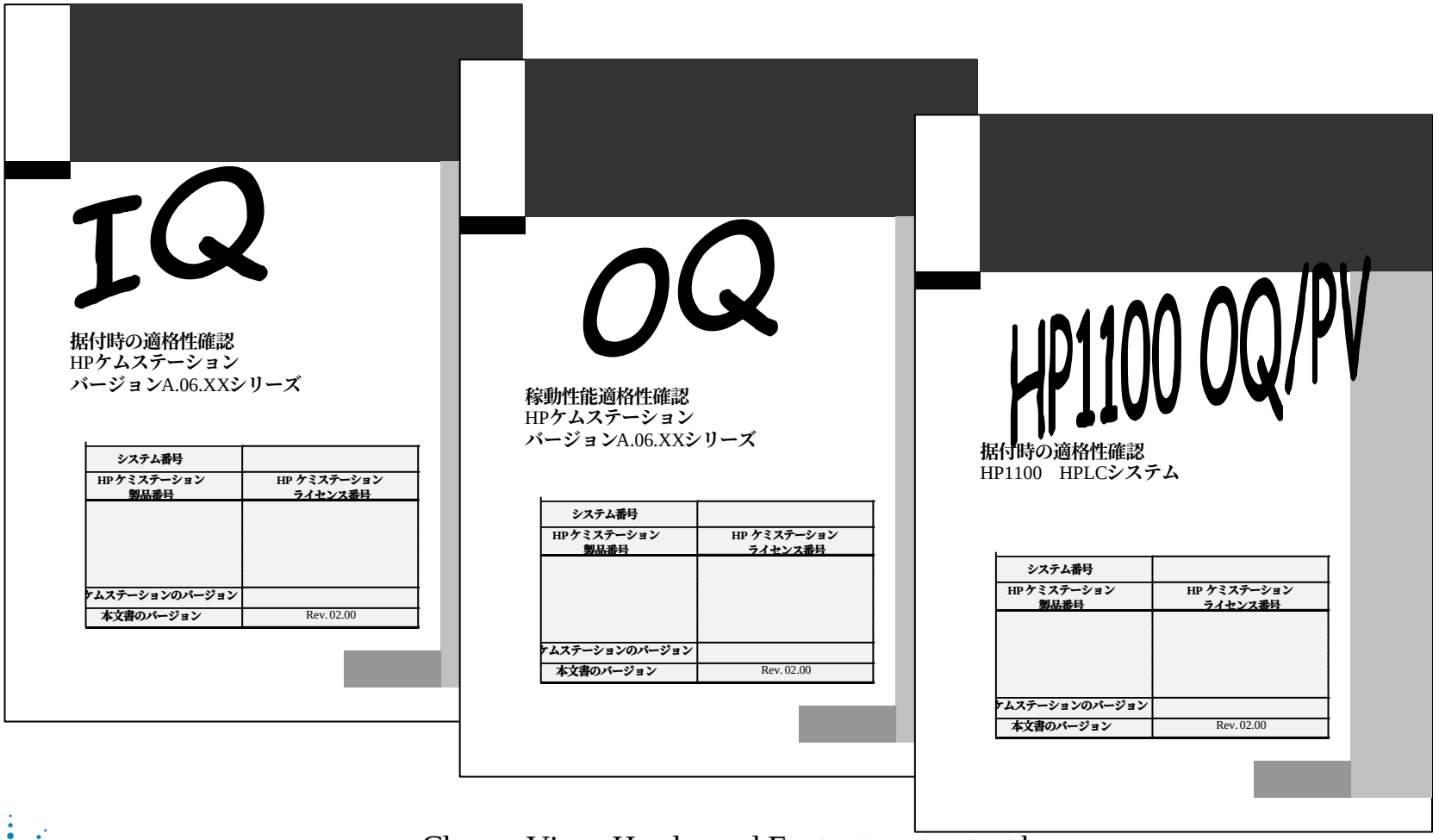


YAN/Agilentのコンピュータバリデーションソリューション

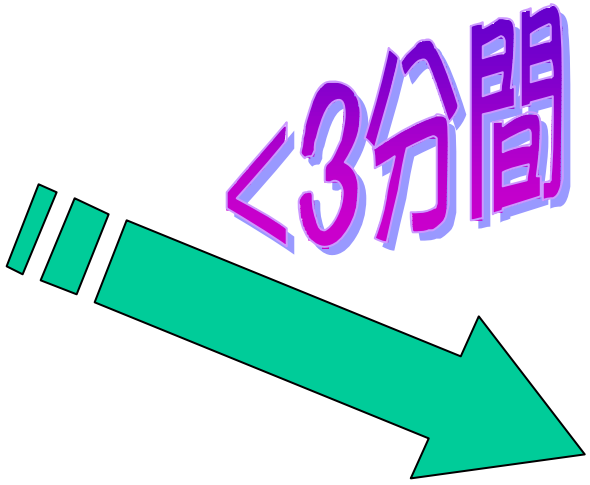
1. 必要なすべての手順書，報告書を完備
2. 「自動分析」，「データ取り込み」の試験に対応

Agilent 1100 OQ/PV

手順書，報告書を完備


IQ
据付時の適格性確認
HPケムステーション
バージョンA.06.XXシリーズ
システム番号
HP ケミステーション 製品番号
HP ケミステーション ライセンス番号
ケムステーションのバージョン
本文書のバージョン
Rev. 02.00
OQ
稼動性能適格性確認
HPケムステーション
バージョンA.06.XXシリーズ
システム番号
HP ケミステーション 製品番号
HP ケミステーション ライセンス番号
ケムステーションのバージョン
本文書のバージョン
Rev. 02.00
HP1100 OQ/PV
据付時の適格性確認
HP1100 HPLCシステム
システム番号
HP ケミステーション 製品番号
HP ケミステーション ライセンス番号
ケムステーションのバージョン
本文書のバージョン
Rev. 02.00

Agilent IQプログラムを実行

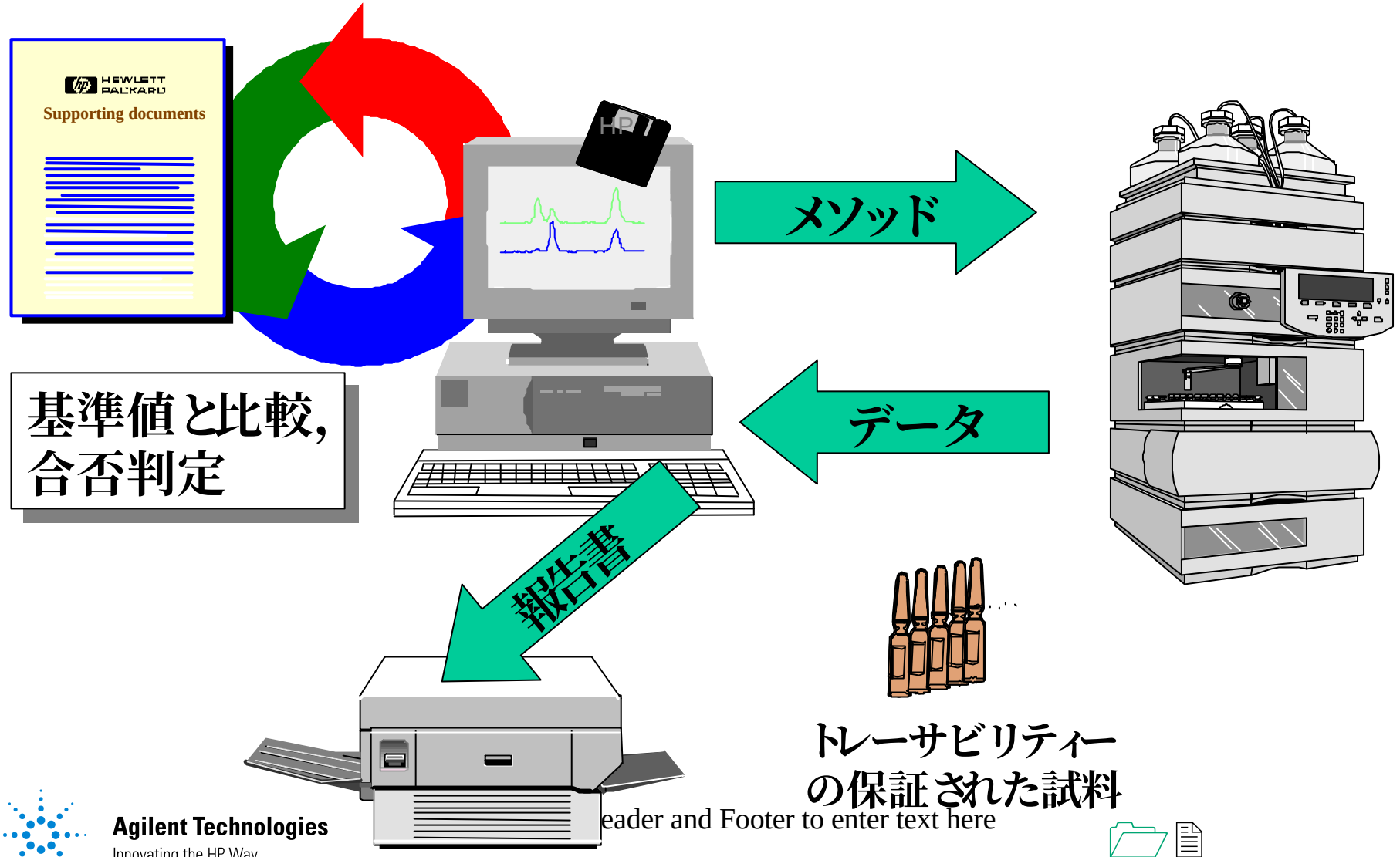


自動比較,
結果を自動作成

ソフトウエアのIQ

ファイル名	説明
見つからなかったファイル	
1¥instrmnt.ini	Initialization
repstyle¥library.mac	Macro
1¥verify¥default.val¥integ.reg	Register
helpenu¥hpsc6a00.hlp	Help
変更されたファイル	
core¥800¥eevempt.ini	Initialization
core¥800¥eevtool.ini	Initialization
一致したファイル	
editor.hlp	HELP
apg_top.exeapgdde.dll	DataComm
	HP APG

Agilent 1100 OQ/PV, 全自動OQ/PV



バリデーションの順番

ケミステーション IQ

Agilent 1100システム IQ

ケミステーション OQ/PV

Agilent 1100 OQ/PV

ルーチン測定

Agilent/YANのバリデーションサポート

適格性確認	分析機器	コンピュータ
DQ	カタログ	カタログ 査察受け入れ
IQ	***Agilent1100 IQ***	ケムステーション ***IQ***
OQ	***Agilent1100 OQ/PV***	ケムステーション ***OQ/PV***
PQ	SST EMF メンテンス CD-ROM	ログブック

Agilent 1100
バリデーションパッケージ

- 目的：Agilent 1100システム（ケミステーション，Agilent 1100　HPLC）のバリデーション対応を完全にするための提案
- 据付時
  Agilent 1100　IQ
  ケミステーション　IQ
  ケミステーション　OQ/PV
  Agilent 1100 Ehanced OQ/PV

  定期的な点検
  ケミステーション　OQ/PO
  （ケミステーションファイルのIQプログラムを実行する.）
  Agilent 1100 Enhanced OQ/PV

コンピュータバリデーション